FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 310

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SEEBACHER Jeanne née LESSOVOÏ

Née le 24 août 1934 à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 3 avril 1962

ESSAI D'UN NOUVEAU NARCOTIQUE : LE 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM EN CHIRURGIE GENERALE

Président : Monsieur le Professeur BAUMANN

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 — **THÈSE** N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SEEBACHER Jeanne née LESSOVOÏ

Née le 24 août 1934 à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 3 avril 1962

ESSAI D'UN NOUVEAU NARCOTIQUE : LE 4-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM EN CHIRURGIE GENERALE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : Monsieur le Professeur BAUMANN

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V[e]

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0058

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERCBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLIRE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean BAUMANN

Professeur de la Chaire d'Anesthésiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de
respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Jean SENEQUE,

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris,

Membre de l'Académie de Médecine,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui a patronné nos débuts en anesthésie et qui reste pour nous un grand seigneur de la clinique chirurgicale.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Marcel ROUX,

Professeur de Clinique thérapeutique chirurgicale,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a autorisée à recueillir dans son service les observations sur lesquelles repose cette thèse.

Nous le remercions de sa constante bienveillance.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Docteur de BRUN du BOIS NOIR,

qui nous a montré ce que devaient être les qualités humaines d'un praticien;

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON,

dont les leçons restent inoubliables;

Monsieur le Professeur Agrégé LAMOTTE,

qui nous a montré l'importance du laboratoire allié à la clinique;

Monsieur le Professeur LAURENCE,

qui nous a ouvert un service très recherché pour l'esprit scientifique, la rigueur technique et l'humanité qui y règnent;

Monsieur le Docteur SAUVAGE,

qui nous a appris la difficulté de l'indication opératoire;

Monsieur le Docteur TRICOT,

qui nous a initiée aux mystères de la cardiologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Pierre HUGUENARD

Médecin-Adjoint d'Anesthésiologie des Hôpitaux de PARIS

qui nous a suggéré le sujet de cette étude,

qui nous a appris l'anesthésiologie durement et avec passion,

qui nous a permis d'explorer des paysages sans cesse renouvelés,

en témoignage d'admiration respectueuse et d'infinie reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Georges ANGLADE

Médecin-Assistant d'Anesthésiologie
des Hôpitaux de PARIS

qui a bien voulu guider nos pas
dans l'anesthésiologie infantile.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Jean-Marie MELON

qui nous a procuré le secours
de sa compétence;

A TOUS CEUX QUI ONT PRIS PART A CES ESSAIS

A MES AMIS

INTRODUCTION

Nous savons à la suite des travaux expérimentaux de H. LABORIT et Coll., et cliniques de G. LABORIT, L. CAMPAN, J. du CAILAR, que le 4-hydroxybutyrate de sodium (1) est un narcotique assez puissant, analgésique discret, myorésolutif correct, bien métabolisé donc peu toxique, réalisant une épargne protidique, hypertenseur et bradycardisant mais non "protecteur".

Toutes ces qualités nous ont fait utiliser ce produit de propos délibéré, chez l'homme, en complément des neuroplégies, comme anti-choc, puis dans différentes associations, et, vu la fragilité de nos sujets, nous nous sommes attachés avant tout à étudier les effets cardiaques de ce produit en ne négligeant pas ses effets ventilatoires et myorésolutifs.

Il est inutile de revenir ici sur les données théoriques et expérimentales concernant le 4-OH. Nous nous contenterons de souligner l'élégance du raisonnement conduit à partir de bases théoriques précises qui amena LABORIT et Coll. à rechercher un précurseur de l'inhibiteur central qu'est le G.A.B.A., puisque celui-ci ne pouvait franchir la barrière hémato-méningée. Nous noterons aussi ce qu'il y a de satisfaisant pour

(1) Pour ne pas répéter constamment 4-hydroxybutyrate, nous prendrons le sigle 4-OH.

l'esprit dans le fait de parvenir à provoquer le sommeil avec un produit quasi-naturel, dont on ne peut dire en tous cas qu'il est un "médicament".

Pourtant les quelques cas que nous allons présenter nous ont posé des problèmes théoriques non entièrement résolus, semble-t-il, mais pleins d'intérêt.

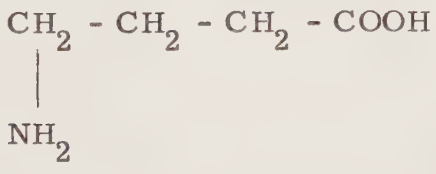
Nous présenterons donc après une pharmacologie un peu complexe parfois, nos essais cliniques et les faits observés.

PHARMACOLOGIE

GENERALITES

Le 4-hydroxybutyrate de sodium a été synthétisé par J. M. JOUANY, F. FABIANI, et Coll. à partir de la butyrolactone. Les auteurs sont partis d'études faites par H. LABORIT et Coll. sur le G. A. B. A. et les substances inhibitrices, mais le G. A. B. A. ne passe pas la barrière hémato-méningée lorsqu'il est injecté par voie parentérale; ils ont alors étudié toute une série de corps pour ne retenir finalement que le 4-OH.

LE G. A. B. A. ou acide gamma-amino butyrique



Ce sont les travaux d'ACKERMANN et de KUTSCHER en 1910 qui pour la première fois font allusion au G. A. B. A. mais il faut attendre 1950 pour voir se développer toute une série de recherches sur le G. A. B. A. et le système nerveux, le G. A. B. A. et les "strech receptors".

Les dosages mis au point par BOULANGER et BIZERTE et d'autre part par ROBERTS ont permis de retrouver le G.A.B.A. dans des tissus variés, la plus forte concentration se trouvant dans le système nerveux central mais à différents taux suivant les endroits et les périodes de croissance.

Le G.A.B.A. est synthétisé dans l'organisme à partir de l'acide glutamique. L'acide α-céto-glutarique par transamination donne naissance à l'acide glutamique qui a alors deux possibilités, soit par fixation d'un nouvel NH3 de se transformer en glutamine, soit par décarboxylation de donner l'acide gamma-amino-butyrique (G.A.B.A.), ce dernier par différents intermédiaires (dans le cerveau et dans le foie) peut aboutir à l'acide succinique. Ces réactions sont en shunt au niveau de la réaction limitante du cycle de KREBS, elles sont influencées par la teneur en substrat, en vitamine B6, par le pH du milieu.

FLOREY en 1953 mettait en évidence l'inhibition de l'activité spontanée du neurone "strech receptor" de l'écrevisse par le facteur 1, (extrait réalisé à partir du système nerveux central, dont le G.A.B.A. semble être responsable pour une très grande part), puis des effets inhibiteurs sur la transmission neuro-musculaire, sur le coeur, sur l'intestin de l'écrevisse. Chez l'écrevisse, encore, une perfusion de G.A.B.A. donne un arrêt cardiaque, arrêt qui peut être prévenu par la picrotoxine (on obtient les mêmes effets en stimulant le nerf inhibiteur) FLOREY 1957 (8).

Chez les mammifères les résultats sont variables d'un animal à l'autre, mais il semble improbable que le G.A.B.A. affecte la conduction nerveuse ou la jonction neuro-musculaire. Les effets sur le système nerveux autonome sont variables et d'interprétation difficile : le facteur 1 antagonise les effets de l'acétylcholine sur l'iléon de porc; sur l'iléon de cobaye on note un antagonisme avec l'histamine, la nicotine, la sérotonine; il ne paraît pas que ces effets soient des effets compétitifs. Il faut noter que dans certains cas le G.A.B.A. seul a des

actions stimulantes ou relaxantes, les actions stimulantes étant abolies par l'atropine (8).

PURPURA (1957), IWANA et JASPER (1957) démontraient que l'application de G.A.B.A. sur le cortex cérébral du chat provoquait des changements notables mais réversibles de l'activité électrique et des réponses de ce cortex.

Toutes ces expériences qui sont nombreuses et dont nous n'avons fait que citer un petit nombre ont soulevé de nombreuses hypothèses, sur la possibilité pour le G.A.B.A. d'être une substance de transmission, hypothèses très discutées.

KUFFLER et EDWARDS expérimentant avec des micro-électrodes concluent que le G.A.B.A. réduit la dépolarisation, normalement produite par la traction, des dendrites et du soma. On peut dans certains cas parler d'hyperpolarisation.

GRUNDFERT et Coll. en 57 montrent que le G.A.B.A. ainsi que des substances proches de leur action, bloquait de façon prédominante les synapses excitatrices du cerveau. Ce serait un inhibiteur des excitateurs.

- Nous avons vu plus haut que le G.A.B.A. injecté par voie parentérale ne passe pas normalement la barrière hémato-méningée.

- Chez le rat une dose de 500 mg/kg ne passe pas la barrière hématoméningée. Mais on note certains effets périphériques par voie intraveineuse :

- bradycardie,
- hypotension,
- diminution de la fréquence ventilatoire. Selon les espèces :

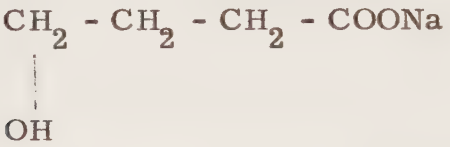
- brève hypotension chez le chien,
- réponse biphasique chez le lapin,
- hypertension sans bradycardie chez le chat.

Ces manifestations semblent être d'origine périphérique et non centrale.

Chez l'homme une dose de 100 à 200 mg/kg provoque des fourmillements, un engourdissement, un gasping ainsi qu'une pâleur ou une rougeur. Une brève bradycardie précède une tachycardie accompagnée quelquefois d'une légère hypotension très brève.

Il faut noter en outre que pour de nombreux auteurs la strychnine est antagoniste des effets du G. A. B. A.

LE 4-HYDROXYBUTYRATE DE Na



Des essais ont tout d'abord été faits avec l'acide butyrique mais les doses élevées de cet acide qui induisent un sommeil font en même temps apparaître des quantités considérables de corps cétoniques.

C'est ainsi que les auteurs ont pensé à obtenir à partir de la butyrolactone l'acide γ -hydroxybutyrique. C'est finalement ce dernier corps qui a été retenu pour son coefficient d'activité plus élevé et pour son absence d'effets cétogènes même à hautes doses.

Le sel de sodium de l'acide 4-hydroxybutyrique est présenté en solution à 12 % ou à 24 %.

Le pH est égal à 9, le Δt très peu différent de - 9° pour la solution à 24 %.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Toxicité du 4-hydroxybutyrate de Na (H. LEBARS et A. BOUSICAUX) non publié

1 - Toxicité aiguë

- Chez la souris par voie intra-péritonéale, la D.L. 50 est de 1,94 g/kg.

- Chez la souris, par voie orale, la D. L. 50 est de 4,28 g/kg.

- Chez le rat (JOUANY) la D. L. 50 est de 1,7 g/kg, des doses de 2 g/kg sont à 100 % mortelles dans un tableau de dépression respiratoire.

- Chez le lapin 7 g/kg ont été tolérés, mais en ventilation artificielle.

- La toxicité aiguë semble très diminuée lorsqu'on prend certaines précautions.

2 - Toxicité chronique

Il n'a été constaté aucune modification tant sur le poids, les éléments figurés du sang et de la moelle osseuse que sur les biopsies de foie et du rein, de lots de rats auxquels on administrait pendant 70 jours, 1/10 de la D. L. 50 (ceci par rapport à des lots témoins qui recevaient du sérum physiologique).

.../...

Activité du 4-hydroxybutyrate sur le système nerveux central.

1) a) chez la souris, étude de la dose efficace 50 en mg/kg:

	intra-péritonéal	voie orale
Sédation	21,5	81
Potentialisation des barbituriques (par rapport à 30 mg de nembutal)	65	92
Tranquillisation	270	457
Sub-hypnose	465	650

b) chez le rat blanc :

"Le 4-hydroxybutyrate provoque suivant la dose adminis-"trée, une réduction de l'activité motrice et une hypoto-"nie musculaire puis une narcose, d'ailleurs peu profonde "que le moindre stimulus suffit à interrompre transitoi-"rement".

"La reprise du réflexe de posture est brutale mais il "subsiste alors une perte de l'activité motrice et une "hypotonie musculaire. La température rectale est abais-"sée".

c) Chez le lapin, le 4-OH est actif mais à des doses supérieures à celles utilisées chez les autres rongeurs.

d) Chez le chien :

L'injection I.V. est sans effet sur un chien vigile, surtout s'il est muselé et attaché à la table d'opération. "Mais si trente à quarante minutes après l'injection "l'animal est détaché, il s'endort et peut alors être re-"placé sur la table d'opération et opéré" (LABORIT et Coll. (18)). Par contre après une bonne prémédication Phénergan-Dolosal une dose de 500 mg/kg procure une

anesthésie chirurgicale de bonne qualité, d'une durée d'1 h. 30 environ.

Ainsi l'action hypnogène du 4-OH se retrouve dans toutes les espèces, à des doses variables, toujours précédée d'un temps de latence de 10 mn. environ; le réveil est brutal. Cette action, chez le chien peut être empêchée par des stimuli nociceptifs. Cette action est potentialiséé par les barbituriques, par le chloralose, par une prémédication du type Phénergan-Dolosal chez le chien.

2) L'étude électro-encéphalographique a été faite chez le lapin par CAHN et Coll. (7); ils concluent :

"Le 4-OH provoque soit des effets du type hypnogène "soit de courtes bouffées de polypointes séparées par "des silences électriques à des doses purement hypno-"gènes, soit à doses convulsivantes des crises généra-"lisées débutant par une activité sinusoïdale modulée "très particulière et séparée par de longs silences élec-"triques complets"... "Les figures électriques dépen-"dent de la dose administrée... "L'administration ré-"pétée de 4-OH hypnogène dans un premier temps, "conduit à une crise électro-clinique".

3) Action protectrice contre certains agents convulsivants.

Le 4-OH retarde l'apparition de crises convulsives dues aux amphétamines, cardiazol, picrotoxine et isoniazide et la mortalité est très abaissée. Le 4-OH retarde l'apparition des convulsions provoquées par la strychnine; quant à la mortalité due à la strychnine, les chiffres sont difficiles à apprécier.

Action sur la température

On note une chute thermique plus importante que chez les témoins, ce qui laisse supposer un accroissement de la thermolyse et une activité vaso-dilatatrice du produit. LABORIT et Coll. (18).

Des travaux récents (22) de LABORIT et Coll. sur l'hypothermie profonde ont permis de noter que le 4-OH pouvait être une drogue d'appoint à la neuroplégie; la vitesse de refroidissement n'est pas augmentée, mais il n'y a aucune réaction au froid.

Lorsque la température colique est inférieure à 10°C, "le comportement de l'animal est absolument nouveau : il demeure vigile jusqu'aux environs de 18 à 20° C. Aucune survie définitive n'a été observée".

Action métabolique.

- Action sur le chimisme sanguin (dosage effectué chez le chien avant et après 500 mg/kg de 4-OH en I.V.) :

- augmentation du pH, de la réserve alcaline, hypokaliémie nette, hypernatrémie (mais apport non négligeable de cet ion).

- Action sur la consommation d'oxygène :

même aux doses élevées, la consommation d'oxygène demeure identique ou s'élève légèrement.

- Action sur l'excitabilité neuro-musculaire :

Elle diminue pour les temps courts, reste inchangée pour les temps longs.

Les premières expériences évoquent une action métabolique du produit (JOUANY et Coll. 15). Les doses employées chez l'animal, les caractéristiques du sommeil, font penser aux auteurs que le comportement de ce corps est plus celui d'un "substrat" orientant le métabolisme cellulaire, que celui d'une drogue inhibitrice de certains enzymes comme les barbituriques. Les auteurs ont alors comparé l'action de 4-OH chez le rat avec celle de drogues à manifestation métabolique comme :

	Délai d'obtention du décubitus latéral
4-OH 1 g/kg sol. à 20 p. 100	11 mn 12 s ± 2 mn 20
+ thyroxine 10 mg/kg 15 mn avant	10 mn 25 ± 1 mn 50
+ 2-4 DNP 10 mg/kg 15 mn avant	11 mn 18 ± 2 mn 03
+ Ac MIA 50 mg/kg 10 mn avant	8 mn 10 ± 2 mn 50
+ Adrénaline 100 mg/kg 5 mn avant	21 mn 36 ± 6 mn 50
+ Hydroquinone 25 mg/kg	12 mn 30 ± 3 mn 10
+ Hydroquinone 50 mg/kg	13 mn ± 2 mn 50
4-OH 1 g/kg sol 10 p. 100	16 mn 3 ± 4 mn 30
+ Ac MIA 20 mg/kg 10 mn avant	10 mn 34 ± 2 mn

2-4 DNP = 2-4 dinitrophénol
Ac MIA = acide monoiodacétique.

- pas d'action de la thyroxine et du 2-4 DNP

- l'acide monoiodacétique raccourcit légèrement les délais d'obtention du sommeil. Ce produit bloque la glycolyse anaérobie aussi bien que les groupes sulfhydriles, (coenzyme A en particulier), inhibant ainsi la synthèse lipidique (LYNEN et Coll.).

- avec l'adrénaline, le retard de l'apparition du sommeil est très net.

- l'hydroquinone voit ses effets, (syndrome "excitation-hypotonie") antagonisés par le 4-OH. L'antagonisme subsiste après section haute de la moelle.

Il faudrait citer ici toute une série de travaux sur les effets d'épargne protidique du 4-OH chez l'animal (WEBER (24)).

Quant au catabolisme propre de ce produit nous en sommes encore réduits aux hypothèses. Il semble dans certains cas être utilisé comme substrat participant au métabolisme lipidique. On ne retrouve pas de corps cétoniques dans les urines, on y retrouve peu de 4-OH.

Des dosages effectués sur des coupes de cerveau ont montré que si dans certains cas la teneur en G. A. B. A. semblait augmentée, il y a apparition d'un nouvel aminoacide encore à l'étude à ce jour.

Au terme de ce paragraphe sur l'action métabolique nous devons remarquer que ce produit :

- est hypokaliémisant par rentrée cellulaire de potassium,
- ne diminue pas la consommation d'oxygène,
- voit ses effets retardés par l'adrénaline.

Ces différentes propriétés, accompagnées d'une série d'expériences, dont certaines sont publiées et d'autres en cours, ont conduit LABORIT à une hypothèse sur "les mécanismes d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement" (20).

LABORIT partant des différentes données que nous connaissons dans le métabolisme des glucides, voie anaérobie aboutissant au cycle énergétique de KREBS, ou orientation à partir du glucose-6-phosphate vers la voie oxydative directe, voie très économique, suggère que cette dernière voie peut dans certains tissus et dans

certaines conditions favoriser la mise en charge, le repos, le sommeil.

C'est ainsi que toute drogue orientant vers cette voie est :

- hypnogène,
- hypokaliémisante,
- lipidogénétique,
- galactorrhéique,
- hypotensive,
- hypothermisante.

Différents moyens peuvent être employés pour orienter vers cette voie. Physiologiquement le rapport $\frac{TPNH}{TPN}$ paraît le plus important dans cette orientation vers la voie énergétique ou vers la voie oxydative directe. Parmi les drogues qui accélèrent l'oxydation du T. P. N. H. on trouve par exemple le Largactil, le cytochrome C. LABORIT classe le 4-OH dans les oxydants du T. P. N. H. par l'intermédiaire semble-t-il d'une synthèse endo-cellulaire de butyryl-coenzyme A. L'adrénaline est un exemple de drogue qui accélère la réduction du T. P. N., donc l'orientation vers le cycle de KREBS, ce qui explique le retard à l'installation du sommeil après adrénaline.

Action sur la respiration :

La toxicité du produit n'est définie actuellement que par des effets dépresseurs respiratoires.

Cette dépression apparaît chez le rat pour des doses de 2 g/kg. Pour des doses inférieures (750 mg/kg et plus nettement avec 1 g/kg) après une phase polypnéique se développe une certaine dépression respiratoire.

- Chez le lapin cette dépression respiratoire apparaissant aux doses de 3 g/kg a pu être combattue aux

doses de 7 g/kg par la mise sous ventilation artificielle.

- Chez le chien avec 500 mg/kg par voie veineuse, la ventilation se ralentit, se régularise et augmente d'amplitude; cependant la ventilation-minute est généralement diminuée. Rarement on observe un rythme de Cheyne-Stockes. Pour expliquer ces phénomènes les auteurs ont fait un rapprochement avec le G. A. B. A. et son action au niveau des "strech-receptors".

Des récepteurs pulmonaires sensibles à la traction sont à l'origine du réflexe d'Hering-Breuer. Le 4-OH déprime ces récepteurs (28) ce qui provoque un ralentissement du rythme et une augmentation d'amplitude. Mais il ne déprime pas les centres ventilatoires ce qui pourrait expliquer le rythme de Cheyne-Stockes.

Dans leurs travaux sur les interférences pharmacologiques, LABORIT et Coll. ont montré que chez le rat l'hydroquinone s'opposait en partie à la diminution de la fréquence ventilatoire. Les auteurs pensent à une opposition de type bulbaire.

Action neuro-musculaire :

1 - Chez des rats décérébrés l'administration I. P. de 500 mg/kg de 4-OH supprime en 30 mn environ la rigidité des membres supérieurs et inférieurs.

2 - Chez des lapins préparés soit pour l'étude de la plaque motrice, soit pour celle du réflexe polysynaptique, on note : sur la plaque motrice une réduction de l'ordre de 20 % de la réponse du muscle après l'administration de 500 mg/kg de 4-OH. La répétition de cette dose renforce modérément la réduction précédemment constatée dans un délai d'au moins une minute.

On observe une réduction de la réponse musculaire à la stimulation du bout central du sciatique dans des délais semblables, mais cette réduction est un peu plus ample et durable. Lors d'une décurarisation spontanée

(retour d'une réponse musculaire au tiers environ de sa valeur initiale) l'injection intra-veineuse de 500 mg/kg de 4-OH provoque une recurasition nette et durable puisqu'on ne retrouve que seize minutes plus tard une réponse égale à celle qui précédait l'injection de 4-OH.

Différentes explications ont été proposées pour expliquer cette hypotonie (7).

- "le fait que le réflexe polysynaptique soit plus nettement déprimé que la jonction neuro-musculaire, plaide en faveur d'une dépression de la conduction neuronale, mais il n'en demeure pas moins que le 4-OH augmente les effets de la d-tubocurarine sur la jonction myo-neurale" (CAHN et Coll.).

- Pour LABORIT et Coll. le 4-OH déprimerait les organes du muscle assimilable aux "Strech receptors" qui sont entre autres à l'origine du tonus de posture.

Action cardio-vasculaire :

I - Effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque :

Suivant les sujets on peut noter chez le chien à la dose de 500 mg/kg :

- soit une légère chute tensionnelle immédiate et passagère, à l'injection intra-veineuse rapide puis une augmentation faible mais progressive de la tension artérielle. Le rythme cardiaque se régularise et s'accélère.

- soit, sans modification de la pression artérielle une bradycardie qui apparaît au bout d'un certain temps (18).

LABORIT, BRUE et Coll. (3, 4, 5) ont repris leurs études chez le lapin. Des injections de 500 mg de 4-OH

donnent une hypotension brutale et importante (le même phénomène s'observe après injection d'eau distillée); on obtient à chaque réinjection un effet identique. Cette hypotension est suivie d'une remontée tensionnelle dépassant parfois de 1 à 2 cm de Hg la pression initiale; on note à ce moment une augmentation nette de la pression différentielle.

- l'injection préalable d'hydroquinone s'oppose à cette hypotension; le 4-OH paraît diminuer l'hypertension quinonique. L'adrénaline demeure hypertensive après 4-OH.

- la section des vagues ne modifie en rien cette hypotension; ce qui éliminerait une action sur les centres bulbaires du vague.

- l'anesthésie des sinus carotidiens par de la procaïne à 5 % déposée in situ provoque une hypertension qui peut atteindre le double de la pression normale; lorsqu'on pratique cette anesthésie après 4-OH, l'hypertension n'apparaît plus. Mais on doit remarquer, comme les auteurs eux-mêmes (2), que cette anesthésie locale n'est pas élective et qu'elle atteint toute la région, anesthésiant sinus et glomus carotidien ainsi que certains nerfs situés dans la région.

A la suite de cette série d'expériences, les auteurs proposent comme hypothèse : une inhibition des baro-récepteurs sino-carotidiens par le 4-OH. Nous n'entrerons pas dans le détail de leur explication très séduisante mais nous devons dire que ces études ne sont qu'à leur début et que, comme les auteurs le disent eux-mêmes, chez le lapin la dose minimale efficace sur les baro-récepteurs est très proche de celle qui agit sur les centres vaso-constricteurs supérieurs et médullaires en les inhibant par repolarisation.

Nous devons ajouter ici que si nous retenons cette hypothèse d'inhibition des baro-récepteurs du sinus carotidien par le 4-OH (inhibition qui se rapproche de celle provoquée par le G.A.B.A. sur les "strech-receptors"

de l'écrevisse), nous devons évoquer une possibilité d'inhibition des différents baro-récepteurs et volumo-récepteurs. NIEL (23) dans Physiological Reviews décrit des baro-récepteurs situés dans le sinus carotidien, la crosse de l'aorte, dans la paroi artérielle, des volumo-récepteurs dans l'auricule droit et les grosses veines (à l'origine du réflexe de Bainbridge; son inhibition pourraît expliquer la bradycardie pour LABORIT), dans tout le système artériel et veineux et en particulier au niveau des troncs pulmonaires et de leurs branches ("thorax receptors" dont l'action "s'oppose à celle des chémo-récepteurs"). Tous ces récepteurs sont sensibles à la traction; l'auteur décrit au niveau de ces récepteurs une fibre C non myélinisée à l'origine du réflexe.

CAHN et Coll. (7) ont étudié chez les chiens, le débit cardiaque-minute, le volume de l'ondée systolique-minute, la résistance vasculaire périphérique. Pour les auteurs :

"le 4-OH paraît n'avoir que peu d'influence sur la pression artérielle, lorsque celle-ci peut être considérée comme normale, par contre dans deux cas où nous avons provoqué une hypotension artérielle par une irritation du vague au cou, le 4-OH s'est montré capable d'augmenter notablement la pression artérielle. Cet effet s'est manifesté durant plus de trente minutes".

"Chez les chiens à pression normale, dans tous les "cas, le débit cardiaque est réduit après administration "de 4-OH. Cette réduction si elle est importante, en- "traîne une baisse de la pression artérielle, elle s'ac- "compagne alors d'une diminution du volume de l'ondée "systolique chez les chiens hypotendus.

"L'augmentation de la pression artérielle ne s'ac- "compagne pas obligatoirement d'une augmentation du "débit cardiaque ou du volume de l'ondée systolique".

"Par contre, dans trois cas sur quatre et plus spé- "cialement chez les chiens hypotendus, les effets du

"4-OH se traduisent par une augmentation de la résistance "périphérique (+ 75, 3; + 34, 5 %)..." l'enregistrement de "la pression artérielle a permis de constater, surtout "chez les chiens hypotendus que la force de la systole "ventriculaire se trouvait nettement augmentée après "administration de 4-OH".

LEBARS et Mme SABATIER (non publié) ont étudié l'action du 4-OH sur le pneumogastrique.

Chez le chien anesthésié au chloralose uréthane, on enregistre la pression artérielle. L'excitabilité du pneumogastrique est testée.

a) directement, par excitation de l'extrémité périphérique de ce nerf sectionné au cou.

b) indirectement, par injection d'adrénaline.

On administre 200 mg par kg de 4-OH en injection rapide au niveau de la saphène.

On pratique de nouveau les tests.

a) l'excitation qui n'entraînait qu'une simple bradycardie provoque l'arrêt cardiaque.

b) l'injection d'adrénaline détermine une bradycardie réflexe, alors que la même dose, avant 4-OH était simplement hypertensive.

"Il faut ajouter que l'hyperexcitabilité du vague semble "prédominante. Les variations individuelles sont très im- "portantes et on a pu constater quelquefois des phases "d'hypoexcitabilité. Ni la durée de l'action, ni son inten- "sité, n'ont pu être déterminées, également en raison de "grandes variations individuelles. On obtient même l'effet "inverse en augmentant les doses".

Il faut signaler les manifestations métaboliques, chez le lapin (5), arythmie et extrasystoles ventriculaires qui cèdent à l'injection de chlorure de potassium. Chez le

chien (7) "le 4-OH paraît avoir sur le myocarde des "effets métaboliques, que nous pouvons seulement juger "pour l'instant sur la disparition des anomalies E.C.G., "portant sur l'onde T et le segment ST".

2 - Etudes sur l'oreillette isolée

LABORIT et Coll. ET CAHN et Coll., dont les avis diffèrent sur les effets du 4-OH sur l'oreillette maintenue en survie à 37° (peu d'effets pour les premiers, effets chronotropes et inotropes négatifs pour les seconds) semblent d'accord pour dire que la drogue renforce les contractions myocardiques en hypothermie et permet dans certains cas le maintien des contractions pour des températures de 5° à 10° C (LABORIT).

3 - Dans des conditions anoxiques, chez la souris (CAHN et Coll.), le 4-OH à la dose de 500 mg/kg injectés 1/2 h. avant l'anoxie double pratiquement le temps de survie du coeur. Cet effet est annulé par le 2-4 dinitrophénol, qui lui-même réduit considérablement le temps de fonction du coeur. L'acide mono-iodo-acétique qui normalement réduit le temps de survie voit en présence du 4-OH ses effets annulés. En présence de thyroxine l'action protectrice du 4-OH est réduite de façon significative. Ces faits plaident en faveur de l'utilisation du 4-OH par le coeur, même dans des conditions anoxiques, du moins tant que l'oxydation des phases du cycle de l'acide citrique est encore possible; cette utilisation rappelle par bien des points celle des acides gras, semble-t-il.

4 - Au point de vue vaso-motricité (H. LEBARS et BOUSICAUX)

- vaso-motricité rénale :

légère action vaso-dilatatrice à 50 et 100 mg de produit injectés directement dans le circuit de perfusion.

- vaso-motricité périphérique étudiée par la perfusion de membre postérieur de chien à débit constant.

On note une action vaso-dilatatrice à partir d'une dose de 2 mg injectée directement dans l'artère fémorale. Cette action est particulièrement nette à la dose de 5 mg; on observe alors une diminution de la pression de perfusion de l'ordre de 6 cm de Hg, mais cette action est fugace, elle dure 30 sec. environ; à la suite de quoi on n'observe pas de modifications par rapport à l'état antérieur.

- vaso-motricité coronarienne :

Perfusion à débit constant des vaisseaux coronariens (technique de BINET et BURSTEIN), 50 mg de 4-OH injectés directement dans le circuit de la perfusion provoquent une légère vaso-dilatation. A 100 mg la vaso-dilatation est un peu plus nette.

Au terme de cette étude, nous devons bien dire que les résultats divergent parfois, et que cela dépend souvent des protocoles expérimentaux et du matériel, qui sont différents.

Nous retiendrons que ce produit a une action cardio-vasculaire indiscutable, inhibant, hypothèse intéressante, les baro-récepteurs, sans action centrale directe. Qu'il peut être, semble-t-il, utilisé comme aliment cardiaque dans des conditions pathologiques, qu'il donne des troubles du rythme probablement par hyperpolarisation, qu'il sensibilise dans certains cas le système cardio-vasculaire à l'excitation du vague.

EN CONCLUSION

La pharmacologie et la physiologie du 4-OH sont encore en voie d'élaboration et nécessitent le recours à des notions nouvelles présentées pour certaines sous forme d'hypothèses.

Le 4-OH donne chez l'animal une narcose accompagnée d'hypotonie, de modification du rythme et de l'amplitude respiratoires, de modifications cardio-vasculaires inhabituelles (hypertension - bradycardie parfois).

Considéré ou non comme un substrat le 4-OH oriente pour LABORIT le métabolisme hydro-carboné vers la voie des pentoses. Son originalité réside dans le fait qu'il ne semble pas, à l'inverse des autres anesthésiques, être un "poison" enzymatique et métabolique.

A côté de ces propriétés générales on lui reconnaît des actions uniquement périphériques très localisées évoquant l'action du G. A. B. A. sur les "strech receptors".

ESSAIS CLINIQUES

Nous n'allons présenter que quarante-huit dossiers parmi la cinquantaine que nous possédons. Nous n'avons retenu que les dossiers qui étaient complets ou qui malgré leurs lacunes pouvaient s'intégrer utilement dans une série d'essais. En fin de chapitre, nous avons cru bon de mentionner quelques essais, malheureusement isolés, mais qui peuvent éclairer certains points de la discussion. En outre nous examinons à part les dossiers de cinq malades chez lesquels le 4-OH s'est révélé posséder non seulement des vertus narcotiques mais encore des qualités anti-choc.

Nos essais portent sur 48 malades, ils se répartissent ainsi :

4 : 4-OH seul

12 : 4-OH + Palfium (+ 2 divers)

3 : 4-OH + rachianesthésie

7 : 4-OH + Taractan-Palfium

11 : 4-OH + neuroplégie et froid

6 : 4-OH + divers

5 : 4-OH + divers en réanimation

48

L'âge des malades se répartit de la manière suivante:

de 20 à 30 ans : 4

de 30 à 40 ans : 5

de 40 à 50 ans : 6

de 50 à 60 ans : 8

de 60 à 70 ans : 15

de 70 à 80 ans : 8

de 80 à 90 ans : 2

Leur sexe :

29 du sexe féminin

19 du sexe masculin

Nous ne détaillerons pas les interventions qui sont notées dans chaque paragraphe.

- Le 4-OH a été donné de la manière suivante :
  - dans 32 cas en perfusion,
  - dans 16 cas à la seringue.

- Dans ces quarante huit essais, aucun décès de cause anesthésique.

4 - HYDROXYBUTYRATE employé sans analgésique

Nous avons 4 cas à présenter; nous en avons quelques autres mais les dossiers sont incomplets, toutefois, nous n'avons pas observé dans ces derniers cas de phénomènes différents des 4 cas que nous rapportons.

Dans cette série, l'âge des malades se situe entre 51 et 65 ans.

- leur passé pathologique est variable.
- les interventions pratiquées :
  - fermeture d'anus,
  - hystérectomie,
  - greffe vissée de jambe,
  - embrochage de clavicule.
- la prémédication a été dans :

2 cas : Phénergan Dolosal I. M. 1 h. avant

2 cas : Atarax 0,20 I. M. "

Melleril 50 per os "

- les drogues associées sont :

- 1 cas Flaxedil (hystérectomie) 0, 100 g.
- 1 cas Brevatonal
- dans tous les cas oxygène et protoxyde d'azote à 50 %.

- le 4-hydroxybutyrate a été employé dans 2 cas en perfusion (soluté glucosé à 15 % 500 ml + 20 unités d'insuline) à des doses de 10 g et 11, 5 g, des réinjections étant pratiquées.

dans 2 cas à la seringue 4 g puis 2 g à l'ouverture.

1 - La narcose a été de qualité variable, dans un cas bonne mais réveil brutal per-opératoire. Deux heures après la fin de la perfusion une réinjection de 1, 5 g a été nécessaire;

dans 3 cas, endormissement difficile :

2 cas clonies (cas en perfusion et à la seringue),

1 cas crise tonique précédée de céphalée

dans 2 cas, réveil agité, malade souffrant :

dans 1 de ces cas - céphalée dans les suites opératoires, dans l'autre (signalé ci-dessus pour céphalée et crise tonique), mouvements athétosiques, vomissement, Cheyne-Stokes.

2 - Appareil ventilatoire

- Dans 1 cas paralysie intercostale, cyanose après administration de 6 mg de Brevatonal,

- Dans 1 cas Cheyne-Stokes à la fin de l'intervention.

3 - Réflexes

- Dans 1 cas, spasme incomplet (après 1 mg d'atropine I. V.);

dans 1 cas, vomissement post opératoire.

- Réflexes oculaires inchangés.

4 - Appareil cardio-vasculaire

Pouls

- Dans 1 cas, pas de modification notable jusqu'à l'injection de 0, 08 de Flaxedil; on enregistre alors une accélération du rythme de + 20 %.

- Dans 3 cas, bradycardie, semblant accompagner voire précéder l'hypotension initiale, se stabilisant en cours d'intervention à un chiffre légèrement supérieur (cette accélération légère du pouls paraît débuter après l'incision ou l'intubation).

- Dans 2 cas chute de - 25 %.

- Dans 1 cas (obs. III) bradycardie allant jusqu'à la pause cardiaque.

Obs. III - M. Se..., fermeture d'anus.

Bradycardie apparaissant 5 m. après l'injection de 4 g de 4-hydroxybutyrate à la seringue; 14 m. après, pause cardiaque, puis le coeur repart, mais bradycardie à 36 persiste, peu améliorée par 1/2 mg d'atropine I.V. (hypotension ne dépassant pas - 20 %); puis le pouls a tendance à s'accélérer en même temps qu'apparaît l'hypertension (+ 75 %). Nous faisons 2 réinjections de 4-OH; après la première, pas de modification; après la 2ème, faite 1 h. 15 après les 4 premiers grammes, pas de modification tensionnelle, mais bradycardie importante qui réapparaît.

Tension artérielle.

Dans 2 cas (prémédication par Phénergan-Dolosal), hypotension au début (- 29 % de moyenne), puis montée tensionnelle de + 150 % dans 1 cas, de + 75 % dans l'autre (après 1 mg d'atropine I.V.). Cette hypertension correspond à la pose des champs et à l'incision.

Puis la tension se stabilise pendant toute l'intervention, à un chiffre légèrement inférieur à celui observé précédemment.

Dans 2 cas (prémédication par Melleril - Atarax) :

- dans 1 cas hypertension progressive à + 50 %,

après une légère hypotension, atteignant son maximum 3 h. après la prémédication.

- dans 1 autre cas, tension artérielle relativement stable, si ce n'est un clocher hypertensif au moment du réveil per-opératoire, 3 h. après la prémédication, 1 h.40 après l'injection de 10 g de 4-hydroxybutyrate.

Dans 2 cas saignement per-opératoire gênant le chirurgien.

E.C.G.

(obs. III) 12 h. 52 (14 mn après l'injection de 4-OH) : bradycardie conduisant à des pauses cardiaques. Reprise suivie d'un rythme sinusal lent sur lequel interfèrent des extra-systoles auriculaires.

Après 12 h. 59 amélioration du rythme après 1/2 mg d'atropine.

Après 13 h. 51 bradycardie sinusale (voir enregistrements fig. 2).

Obs. IV Bradycardie sans autres modifications.

5 - Myorésolution

Dans 1 cas (hystérectomie), il a été nécessaire d'injecter du Flaxedil (0, 04 - 0, 04 - 0, 02) car la malade "poussait".

Dans 1 cas, chute importante de la mâchoire dès la première injection de 4-OH, nécessitant rapidement la luxation et la mise en place d'une canule de Guedel.

4 - HYDROXYBUTYRATE ET PALFIUM

Nous avons choisi cette association avec un analgésique puissant, parce que l'analgésie due au 4-OH nous semblait insuffisante.

Dans cette série nous présentons 10 cas, plus variés que les précédents :

l'âge de 20 à 79 ans

moyenne d'âge : 44, 4

le passé pathologique est des plus variés.

les interventions

(2 gastrectomies,
(1 hernie inguinale,
(3 hystérectomies,
(1 hystéropexie - appendicectomie,
(1 hanche,
(1 suture de tendon,
(1 kyste du cordon.

Les temps varient de 1 heure à 6 heures (temps de préparation compris).

La prémédication a été :

(7 cas	Phénergan Dolosal	I. M. 1 h. avant,
(2 cas	Atarax 0, 20	I. M. 1 h. avant,
(1 cas	(Atarax 0, 20	I. M. "
	Melleril 50	per os

Le 4-OH a été donné 6 fois en perfusion rapide, dans du soluté glucosé à 15 % avec ou sans insuline,

les doses totales ont varié de 5, 5 g à 12 g, des réinjections étant faites.

4 fois, il a été donné à la seringue 4 g d'emblée sans réinjection.

Les Associations

Dans tous ces cas nous avons donné du Palfium à la seringue : nous préparons une dilution à 0, 1 % que nous injectons ml par ml. Les doses ont varié de 2 mg à 10 mg. Les doses nécessaires semblent diminuées par rapport à des interventions identiques faites sous Taractan Palfium par exemple.

Exemple : Gastrectomie : chez une femme de 43 ans durée de l'intervention 3 h. 30, plus 1 h. de préparation. Pour débuter l'intervention, 7 g de 4-OH et 4 mg de Palfium ont été nécessaires. La malade s'est réveillée sur la table; nous avons alors refait 4 g de 4-OH; au total cette malade a eu 12 g de 4-OH et 6 mg de Palfium et des curares.

Il a été utile de curariser tous les malades de chirurgie abdominale, les doses nécessaires ne semblent pas diminuées par rapport à d'autres méthodes.

Pour les trois hystérectomies nous avons utilisé dans deux cas, 0, 08 de Flaxedil, dans un cas 0, 100; ce sont les doses que nous utilisons habituellement pour ces interventions de moins d'une heure.

Pour la gastrectomie de 79 ans il nous a suffi d'injecter du chlorure de succicurarium pour fermer la paroi, mais ceci est assez fréquent à cet âge et avec d'autres techniques anesthésiques.

Dans tous les cas nous avons complété par du protoxyde d'azote à 50 % ou à 60 %.

1 - La narcose.

A été de bonne qualité, nous n'avons noté que dans deux cas des clonies à l'endormissement (1 en perfusion, 1 à la seringue).

Dans 4 cas, les malades sont restés plus de 3 h. sur la table, ils étaient réveillés en fin d'intervention.

Dans 2 de ces cas le réveil était complet, les malades étant conscients, parlant et répondant aux questions.

Dans 1 de ces cas on doit noter que la malade s'est réveillée brutalement sur la table 3 h. 30 après le début de l'anesthésie; elle avait déjà eu 8 g de 4-OH, il a été nécessaire de refaire 4 g de 4-OH en plusieurs fois (5 réinjections en 50 mn) pour obtenir une anesthésie suffisante; nous n'avons pas noté de temps de latence, et 1 h. 30 après la première réinjection et 45 mn après la dernière réinjection la malade était réveillée.

Dans tous les autres cas la narcose prolongée ne nous a pas semblée dangereuse, les malades reposant calmes dans leur lit. Ce qu'il faut noter c'est la réapparition brutale et concomitante de l'état de veille et de la sensibilité douloureuse dans son intégralité.

2 - Appareil ventilatoire.

Dans 3 cas, dépression respiratoire au début de l'injection, mais suivant dans ces 3 cas l'injection fractionnée de Palfium.

Dans un cas Cheyne-Stokes post-opératoire.

4 de ces malades ont été "branchés" sous ventilateur artificiel :

- 2 cas de chirurgie digestive majeure,

- 1 cas pour dépression respiratoire après 4-OH et Palfium,

- 1 cas pour apnée prolongée après 4-OH, Palfium et Flaxedil 0, 120.

Dans tous ces cas les malades ont été adaptés facilement à l'appareil.

Dans deux de ces cas, malades de 79 et 77 ans, nous avons fait une ventilation minute de 14 l à 15 l avec un volume courant de 0, 550l. Dans ces deux derniers cas nous n'avons pas noté de modifications de la tension ni du rythme du pouls malgré les changements de ventilation que nous avons pu faire. Les malades ont repris une ventilation spontanée très rapidement, - dans 1 cas, 10 l et 14, 7 l dans l'autre cas 6 l et 6, 5 l, mais cette dernière a présenté un Cheyne-Stokes.

Les 2 autres cas n'ont pas présenté de difficultés particulières. Nous n'avons jamais eu besoin d'employer de n-allyl-normophine.

3 - Réflexes

Dans 1 cas, toux au début de la perfusion puis sécrétion très abondante, nécessitant de multiples aspirations.

Dans 1 cas, hoquet et sueurs persistant pendant toute l'intervention (hystérectomie; 4 g de 4-OH, 3 mg de Palfium).

Dans 1 cas essai d'intubation trachéale (15 mn après la fin de la perfusion de 6 g de 4-OH et 7 mn après la fin de la perfusion de 1 g) qui déclenche un spasme incomplet laryngé cédant facilement à 0, 04 de Flaxedil.

Dans un autre cas hémi-spasme laryngé cédant au Flaxedil.

Dans un cas hémi-spasme laryngé ne cédant qu'avec la fin de l'intervention.

Dans un cas nausées déclenchées par l'essai de mise en place d'une canule de Guedel.

4 - Action cardio-vasculaire.

Pouls

Dans 7 cas on a noté des bradycardies, dont une à 40 (en moyenne - 40 %).

Cette bradycardie présente toujours les mêmes caractères, elle est initiale, débute en même temps que l'hypotension, elle est progressive en une dizaine de minutes, elle ne semble en rapport ni avec la dose de 4-OH, ni avec le mode d'administration (perfusion ou injection rapide à la seringue).

Dans cette série on note une réaction à l'incision, tachycardie, qui peut être importante (+ 100 %), qui dure plus ou moins longtemps suivant le type de chirurgie (dans les 20 mn pour les 2 gastrectomies), suivie d'une bradycardie stable et moins importante que la bradycardie initiale. On note une réaccélération du pouls en fin d'intervention.

Dans un cas poussée de tachycardie et d'extra-systoles à chaque aspiration trachéale.

S'oppose à cette bradycardie, le Flaxedil, soit injecté juste après le 4-OH, et alors il n'y a pas apparition de bradycardie, le pouls reste normal sans modification, soit injecté au moment de l'incision; dans ce cas après la poussée tachycardique il y a stabilisation du pouls à un rythme normal.

Dans un cas bradycardie à - 40 %, puis stabilisation progressive, sans flèche tachycardique à un rythme lent (65).

Dans un cas rien à signaler.

Tension artérielle.

Dans 8 cas on note une hypotension suivie d'hypertension :

- au début de la perfusion il existe souvent une légère hypertension accompagnée ou non de tachycardie puis, la perfusion se continuant, on note une hypotension de - 26 % (moyenne des 5 cas), suivie d'une hypertension qui semble déclenchée par l'incision (moyenne de + 100 % sur 5 cas).

- dans les trois cas où le 4-OH a été donné à la seringue on ne note pas d'hypertension initiale; d'emblée nous voyons apparaître une hypotension de - 16 % de moyenne, puis à l'incision une hypertension de + 60 %.

Puis au cours de l'intervention

- dans ces 8 cas, la tension chute légèrement (- 17 %) et se stabilise autour de ce nouveau chiffre, sans présenter de modifications dues aux différents actes opératoires ou dues aux différentes injections, pour, en fin de longues interventions ou au retour au lit dans les 3 h. après le début de l'intervention, revenir à un chiffre normal.

On note en outre une diurèse importante et dans 2 cas saignement en nappe.

E.C.G.

. 2 E.C.G. sur 6 malades : 4-OH en perfusion :

1. rien à signaler (malade de 79 ans)

1. Mme B... Gastrectomie.

de 10 h. 30 à 14 h. 10 l'E.C.G. évolue vers un tracé correspondant à une hypokaliémie de 3 mEq (non dosée).

. 4 E.C.G. sur 4 malades. 4-OH à la seringue :

1 cas bradycardie

2 cas tracés "d'hypokaliémie"

1 cas - spasme laryngé après 4 g de 4-OH, 5 mg de Palfium et 0,08 de Flaxedil ne cédant qu'à une réinjection de 0,04 de Flaxedil - chez une malade anxieuse, pâle et bradycardique au départ.

Le spasme laryngé se traduit par une amélioration du rythme avec augmentation de l'onde P en D2. En fin d'intervention, apparition d'un décalage inférieur de ST en D2 - D3 - V1.

5 - Myorésolution.

Les doses de curarisants ne nous paraissent pas différentes de celles que nous utilisons habituellement. Par contre, dès le début de la perfusion ou dès la fin de l'injection de 4-OH on note une chute importante de la machoire et de la langue pouvant se marquer, si l'on n'y fait pas attention, par des cyanoses, des stertors, et nécessitant la mise en place d'une canule de Guedel.

6 - Nous pouvons ajouter à cette série 2 cas.

1. Mme F... polytraumatisée présentant une maladie de Rogé, opérée pour fracture du col. 70 ans.

prémédication : Atarax 0,20 I. M.

Anesthésie : 5 g de 4-OH en perfusion,

+ loco-régionale (nerfs obturateurs, fémoro - cutané, crural à la Xylocaïne 1 %,

3 h. après le début de la perfusion et 2 h. 15 après la loco-régionale, la malade présente des signes de réveil avec agitation. On perfuse 3 g de 4-OH.

Les signes cardio-vasculaires sont identiques à ceux des cas précédents, hypotension non notée, mais

hypertension et bradycardie; du point de vue électrocardiographie rien à signaler.

Aucun autre accident notable.

2. Mme M... 68 ans. Hernie diaphragmatique.

prémédication : Atarax 0,20 I. M.

Anesthésie : 6 g de 4-OH et
bloc intercostal avec Xylocaïne 1 %, 60 ml.

2 h. 10 après le début de la perfusion qui a été lente, agitation. On fait 0,1 de Pentothal, tout rentre dans l'ordre. Les signes cardio-vasculaires sont identiques, hypotension, hypertension mais de moindre importance, bradycardie.

4-HYDROXYBUTYRATE ET RACHIANESTHESIE

La faible toxicité du 4-OH et le confort de la narcose qu'il provoque autorisent son association avec la rachianesthésie dont un des avantages est justement l'atoxicité et le principal inconvénient l'inconfort.

En revanche la rachianesthésie ajoute au 4-OH l'analgésie et la myorésolution qui lui manquent.

Enfin il était intéressant de voir si la rachianesthésie pouvait interdire l'hypertension du 4-OH, ce qui aurait pu permettre d'éclairer le mécanisme de cet effet sur la pression artérielle.

Nous présentons 3 cas dans cette série :

la rachianesthésie a été pratiquée deux fois en L4-L5 une fois en L3-L4.

2 fois on a employé une solution hyperbare de Xylocaïne-Glucose, 1 fois 1 solution hyperbare de Tétracaïne-Glucose.

Dans 2 cas le 4-OH s'est opposé à l'hypotension faisant suite à la rachianesthésie, dans un cas légère : hypertension au moment de la rachianesthésie, dans l'autre cas légère hypertension au moment de la mise en Tredelenbourg, puis stabilisation dans les deux cas à un chiffre légèrement inférieur de 1 point à la tension normale.

Dans les deux cas bradycardie amorcée avant la rachianesthésie qui se continue (bradycardie de - 25 % dans les 2 cas).

Dans 1 cas, endormissement agité; on passe 6 g puis 2 g de 4-OH, on note une légère hypotension et une

bradycardie, puis au moment de la rachianesthésie, poussée de tachycardie, puis la bradycardie réapparaît ainsi qu'une hypotension (- 40 %) la tension ne redeviendra normale qu'en quarante minutes.

A l'E.C.G. dans ce cas

pré-opératoire : kaliémie basse probable
insuffisance coronarienne.

per-opératoire : 9 h. 45; après 4-OH bradycardie
(le 27-X) ; allongement de T

de 10 h. 15 à 11 h., apparition dans les dérivations présentant en pré-opératoire une inversion de T d'un courant d'ischémie-lésion qui persistera bien qu'atténué 24 h. après l'intervention.

le 28-X : régression des troubles d'hypokaliémie et des troubles d'ischémie lésion.

le 2-XI : kaliémie à 4 mEq - E.C.G. identique à l'E.C.G. pré-opératoire.

4 - HYDROXYBUTYRATE ET TARACTAN-PALFIUM

Nous avons associé ce nouveau narcotique peu toxique à un mélange neuroleptanalgésique bien éprouvé dans le service, parce qu'il nécessite parfois un complément de narcose et aussi parce qu'il nous semblait, en revanche, devoir minimiser les effets hypertenseurs du 4-OH.

Nous présentons 7 cas dans cette série, ce sont tous des cas de chirurgie majeure abdominale chez des malades fatigués (moyenne d'âge 63 ans).

(2 gastrectomies,
(2 cholécystectomies avec radiomanométrie,
(1 résection du grêle en urgence,
(1 gastro-entérostomie,
(1 exploratrice.

Dans ces 7 cas le 4-OH a été donné de façon variée avant ou après Taractan en perfusion ou à la seringue.

Les mêmes remarques doivent être faites pour le Taractan.

Dans ces 2 cas le soluté glucosé était à 15 % avec 20 unités d'insuline ou à 30 % avec 40 unités d'insuline.

Le Palfium a été donné à la seringue selon notre méthode habituelle.

Les doses employées ont été :

4-OH	: de 4 à 9 g
Taractan	: de 15 à 45 mg
Palfium	: 5 à 10 mg

- des curares ont été nécessaires, mais jamais plus de 0, 120 de Flaxedil par exemple, ainsi que du protoxyde d'azote.

Tous ces malades ont été ventilés artificiellement avec le R. P. R.

1 - Appareil cardio-vasculaire

Dans tous ces cas le 4-OH semble s'opposer à l'hypotension et à la tachycardie dues au Taractan bien que de légères tachycardies apparaissent, peut-être dues au Flaxedil.

De même le Taractan semble s'opposer partiellement dans certains cas à l'hypertension et à la bradycardie dues au 4-OH.

Dans un cas on a noté une bradycardie persistant pendant toute l'intervention.

On a noté dans 3 cas une diurèse très abondante per et post-opératoire, dans un cas un saignement en nappe.

E.C.G.

M. M... 55 ans exploratrice.

10 h. 55 bradycardie

11 h. 10 petit allongement de QT
inversion de T en VL, en D_1

M. de A... Gastrectomie (à 8 h. 50 après 6 g 4-OH kaliémie à 3,4 mEq)

V3 - V4 9 h. bradycardie
9 h. 30 aplatissement de T
Onde U
QT allongé
kaliémie aux environs de 4 mEq.
10 h. tracé normal.
de 9 h. 30 à 10 h. le rythme s'accélère
le QT diminue, l'onde T augmente
(tracé d'hyperkaliémie, protection insuffisante.

Mme B... Gastrectomie (discrète hypokaliémie).

Bloc droit - tracé inutilisable.

M. P... Cholécystectomie

après Taractan	(10 h. 45	kaliémie	2, 9
après 4-OH	11 h. 10	"	2, 5
après K	12 h. 12	"	3, 07

Pas de concordance entre tracé et kaliémie.

11 h. 20 hypokaliémie modérée.

11 h. 26 toujours hypokaliémie pas plus marquée, avec bradycardie.

Avant gluconate de K, quelques extra systoles.

12 h. après gluconate de K, disparition du tracé d'hypokaliémie.

Mme B...

Hypokaliémie à environ 4 mEq après Taractan Palfium.

Pas de modification par le 4-OH.

M. B...

Bradycardie. Pas de modification.

Sur le 1er tracé décalage inférieur en D2-D3-VR- qui persiste après l'injection de 4-OH.

2 - Appareil ventilatoire

Dans tous les cas, les malades ont été très vite "accrochés" à l'appareil de ventilation artificielle.

Dans 5 cas les malades ont dû être ventilés à plus de 14 l, chez l'un à 21 l, avec des fréquences très

rapides, respectant un volume courant adéquat. A aucun moment il n'est apparu de signes cliniques de sur-ventilation; lors des essais effectués pour diminuer la ventilation minute les malades se "décrochèrent" de l'appareil.

3 essais ont été faits de mesure de la ventilation spontanée en per-opératoire, elles ont été trouvées respectivement à 8 l, 9 l, 15 l.

Tous ces malades ont retrouvé en fin d'intervention une ventilation spontanée correcte et quasi immédiate.

Nous devons signaler en outre

- 2 crises de clonies après 4-OH,

- 3 réveils explosifs sur 7 en fin d'intervention,

mais nous devons signaler que l'analgésie post-opératoire immédiate est moins bonne qu'avec Taractan - Palfium seuls, peut-être simplement parce que la narcose au 4-OH a entraîné une réduction des doses de Palfium.

4 - HYDROXYBUTYRATE - NEUROPLEGIE ET FROID

Les propriétés narcotiques du 4-OH, ses propriétés métaboliques et en particulier ses effets hypothermisants chez l'animal nous ont paru justifier l'association de cette drogue nouvelle à l'hibernation artificielle.

Dans cette série nous présentons 11 cas, tous de chirurgie majeure chez des malades fatigués (moyenne d'âge 62 ans avec un sujet de trente ans).

(2 gastrectomies,
(3 gastrectomies polaires supérieures,
(2 "second look",
(2 laparotomies,
(1 splénectomie - hépatectomie lobaire gastrectomie,
(1 greffe d'artère.

Nous avons essayé plusieurs méthodes d'hibernation:

dans 7 cas mélange M3 (Plégicil - Phénergan-Dolosal),

dans 3 cas Taractan - Palfium,

dans 1 cas Plégicil - Palfium.

La réfrigération a la plupart du temps été légère sauf dans un cas (greffe d'artère); elle consiste à poser des vessies de glace sur le malade; en général on ne dépasse pas 6 vessies de glace.

On associait à ces mélanges :

- du 4-OH,
- du protoxyde d'azote,
- des curares,
- parfois d'autres drogues neuroplégiques.

1 - Appareil cardio-vasculaire

Dans les 7 cas où nous avons employé le mélange M3, le 4-OH s'oppose à la tachycardie et à l'hypotension dues à ce mélange (ils ont été donnés dans la plupart des cas à peu près simultanément).

Il semble quand même exister une tendance hypertensive au moment de l'incision. Dans 2 cas hypertension de + 50 % accompagnée de tachycardie, puis stabilisation de la tension artérielle en plateau.

Pendant l'intervention on ne note pas de grosses modifications du pouls ni de la tension, cependant, dans 2 cas on a noté des modifications cardio-vasculaires semblant en rapport avec un défaut de ventilation.

Il semble que dans un cas, nous ayons assisté à une pause cardiaque au moment où le chirurgien manipulait les vagues (pas d'enregistrement de tracé).

Nous n'avons noté aucune réaction à la mise en place des vessies de glace, même mises très tôt après le début du mélange M3, à condition que la perfusion de 4-OH soit en route.

Dans les 3 cas où nous avons employé comme mélange hibernant du Taractan et du Palfium plus du 4-OH :

- 1 cas est difficilement interprétable;
- dans 1 cas tachycardie lors de la mise en place des 2 premières vessies de glace;
- dans un autre cas, l'hibernation a été commencée en période opératoire pour splénectomie, hépatectomie et gastrectomie. On a noté de même une tachycardie qui a été très difficile à réduire par le pentaméthonium.

E.C.G.

M. B... 82 ans, greffe d'artère - intervention durant 7 h. ; rien à signaler.

Mme S... Laparotomie;

petite hypokaliémie.

M. M... Gastrectomie;

(échappement vagal, semble-t-il)

après intervention - tracé de surcharge gauche, plus ischémie-lésion.

M. S... Splénectomie - Hépatectomie - Gastrectomie;

9 h. 39 QT 0, 28 - QTC 0, 27;

9 h. 40 Tachycardie à 150;

10 h. 5 QT 0, 32 - QTC 0, 27 (K : 3, 2 mEq).

11 h. 10 ralentissement du rythme

l'onde T s'aplatit, s'élargit,

QT 0, 34 - QTC 0, 31

12 h. 5 QT 0, 36 - QTC 0, 29
hypokaliémie nette. (K : 2, 6 mEq)

13 h. 50 (K : 3, 38 mEq).

L'E.C.G. montre surtout une tachycardie et une hypokaliémie.

Le 4-OH provoque un ralentissement du rythme, un abaissement de la kaliémie avec tracé d'hypokaliémie concordant.

M. R... Gastrectomie polaire supérieure;

Pré-opératoire T plat en VL.

8 h. 10 T franchement négatif en VL.

8 h. 20 - 8 h. 50 pas de changement.

9 h. 10 onde T aplatie en V2.

QT 0, 36 - QTC 0, 32.

9 h. 39 réaccélération du rythme.

11 h. ralentissement; QT 0, 34-QTC 0, 33

14 h. 15 - asphyxie,
tachycardie,
inversion T en D1,
décalage supérieur en VL - décalage inférieur en D2 - D3 - VF.

2 - Appareil ventilatoire

- Dans 2 cas, Cheyne-Stokes en début d'intervention.
- Ces malades ont tous été mis sous ventilateur artificiel.
  - La mise sous ventilateur a été très simple.
  - Le réglage de la ventilation n'a pas posé de problèmes.
  - 3 malades en fin d'intervention ont été un peu lents à reprendre leur ventilation.
- Dans un cas bronchospasme serré qui ne cède qu'avec 0, 25 de diéthazine en I. V. et un réglage en pression négative du R. P. R., les râles sibilants disparaissent 1 h. 30 après la crise; il faut toutefois signaler que ce malade était un asthmatique qui n'avait eu comme prémédication que 5 mg I. M. d'Halopéridol.
- La réfrigération ne semble pas facilitée par l'adjonction de 4-OH.

  - dans 5 cas : moins de 1° à l'heure,
  - dans 1 cas : 1° à l'heure,
  - dans 1 cas : plus de 1° à l'heure,
  - dans 1 cas : 1, 5° à l'heure,
  - dans 1 cas : 2° à l'heure.

dans ce dernier cas, la réfrigération a été la plus poussée et nous avons atteint 30°8.

Toutefois nous devons signaler que le 4-OH associé au mélange M3 permet la mise en place des vessies de glace beaucoup plus tôt.

- A signaler en outre 2 crises de clonies en début de perfusion.

4-HYDROXYBUTYRATE ET DIVERS

Nous avons fait toute une série d'essais très disparates pour rechercher quelles drogues s'opposaient à certains effets du 4-OH.

1 - Dans un cas nous avons essayé de réduire l'hypertension artérielle produite après 4 g de 4-OH et 0,3 de Pentothal, 2 ml d'Hydergine en I.V. ont permis à la tension artérielle de baisser régulièrement.

2 - Dans un cas nous avons endormi une malade pour enclouage du fémur avec 5 g de 4-OH puis de multiples réinjections ont été nécessaires pour atteindre finalement la dose totale de 10 g. Nous y avons associé une locorégionale (nerfs crural, fémoro-cutané, obturateur).

Après l'hypotension initiale nous avons noté une hypertension (+ 100 %) que nous avons essayé de réduire par des injections fractionnées de pentaméthonium (90 mg en 2 h.). Nous sommes arrivés à la réduire partiellement, la tension restant élévée de 45 % par rapport à son chiffre normal.

3 - Nous ne sommes pas arrivés à réduire une hypertension avec tachycardie se produisant sous Taractan-Palfium-4-OH, avec une injection unique de 50 mg de pentaméthonium.

4 - Dans 3 cas nous avons associé Fluothane et 4-OH. Dans les 3 cas le seul fait qui nous semble intéressant à noter est que le Fluotane semble diminuer l'hypertension que l'on voit avec 4-OH seul (30 % de moyenne). Cette hypertension est retardée, ne semblant pas déclenchée par l'incision.

LE 4 - HYDROXYBUTYRATE EN REANIMATION

Nous devons faire un chapitre à part sur nos 5 cas d'anesthésie avec 4-OH chez des grands choqués (3 cas), ou chez des malades dans un état précaire.

RESUME DES OBSERVATIONS

1 - Mme F.... 70 ans entre dans le service à la suite d'un accident de la voie publique. Elle présente à son entrée une fracture de jambe à gauche, une fracture du bassin du même côté, une fracture du col fémoral à droite, elle est en outre porteuse d'une maladie de Rogé.

Son état est précaire; signes de choc : pouls petit rapide, tension pincée, pâleur, extrémités froides.

Un déchoquage immédiat est pratiqué, selon la méthode employée dans le Service, remplissage vasculaire (par du Dextran-désodé glucosé dans son cas) et Plégicil-Dolosal par injections très fractionnées à la seringue (I. V.).

Lorsque la malade va mieux, on lui fait les examens radiologiques nécessaires on lui réduit sa fracture de jambe qu'on immobilise par un plâtre et on lui met du côté opposé une broche transtibiale. Tous ces gestes sont faits sous anesthésie générale dans des conditions difficiles, sur une table de radio. Pour pratiquer l'anesthésie on utilise uniquement du 4-OH en perfusion (8 g.).

La tension artérielle qui se maintient à un chiffre assez bas (81/2 - 6) s'élève progressivement pendant que le pouls se régularise de 90 à 75. Lorsque la malade est endormie, elle est mise sur la table de radio, puis les tractions sont pratiquées; on note à ce moment une

poussée hypertensive à 22, en même temps qu'une accélération du pouls à 100. Cette poussée hypertensive dure une dizaine de minutes puis rapidement on note une chute tensionnelle et la tension se maintiendra à un chiffre subnormal (10-5) jusqu'au retour au lit de la malade; la tachycardie se régularisera plus lentement. Une heure après l'intervention la malade présente une tension à 12-5 et un pouls à 80.

On a noté en outre :

- une respiration ample et régulière pendant toute l'intervention avec un Cheyne-Stokes lors du retour au lit,

- un hématome du mollet qui augmente rapidement de volume lors de la poussée hypertensive.

En conclusion : les 8 g de 4-OH ont été largement suffisants chez cette malade qui avait déjà reçu du Plégicil-Dolosal (0, 02 et 0, 10) en intra-veineuse pour faire tous ces actes très douloureux dans le cas présent.

Le 4-OH a largement aidé au déchoquage de cette malade.

La poussée hypertensive peut être expliquée par une décharge d'adrénaline mais pas uniquement car la différentielle s'est toujours maintenue très étalée (22-8); les effets hypertensifs se montrant plus nets sur la tension systolique que sur la tension diastolique.

Les suites opératoires ont été très simples, la malade a subi 10 jours après une nouvelle anesthésie par 4-OH et loco-régionale dans d'excellentes conditions.

2 - Mme S... 77 ans entre dans le Service le 20-3-60 pour traumatismes multiples (fracture du bassin, luxation de l'épaule - plaies diverses). Dix-huit jours après son entrée, hématémèses et meloena, hématocrite à 24; devant son âge, son état général, l'intervention est repoussée

jusqu'au 8-IV-60 au soir; entre temps la malade est réanimée activement. Cette seconde anesthésie est pratiquée avec mélange M3 - 4-OH et réfrigération, tout se passe bien; les chirurgiens suturent un ulcère pylorique ancien, la malade continue d'être réanimée et le 12-IV-60 apparaissent les premiers gaz; on note de nouveau un meloena; le 13-IV-60 la malade est dans un état précaire, hématémèse et meloena, les chirurgiens hésitent à réintervenir. En attendant une décision, la malade est hibernée mélange M3, 4-OH en perfusion 5 g et vessies de glace, et elle est transfusée, son pouls et sa tension se régularisent mais apparition à l'E.C.G. d'extra-systoles ventriculaires gauches et de signes de grande hypokaliémie (vérifiée à 2,8 mEq) après le passage des 5 g de 4-OH en perfusion lente et de la moitié de mélange M3,

On met en route une perfusion de gluconate de potassium, on continue les perfusions de mélange M3 et de 4-OH (2,5 g) et on ajoute à la perfusion 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Tout rentre dans l'ordre, son pouls et sa tension sont régularisés.

Cela débute à 10 h. le matin; à 17 h. on décide d'intervenir. La malade est alors à 34° (température de départ 39°2) on ajoute 2 g de 4-OH en perfusion lente, la malade est intubée, mise sous R.P.R. On note quelques irrégularités du pouls de nouveau en début d'intervention puis tout rentre dans l'ordre, le pouls se maintenant ensuite aux alentours de 80, la tension artérielle aux alentours de 9. Une gastrectomie peut être pratiquée.

Les suites sont des plus simples, la malade sort du service en bon état.

Chez cette malade l'adjonction de 4-OH a permis la mise en route d'une hibernation importante très rapidement malgré son état précaire, on ne note pas d'amélioration de la réfrigération, l'adjonction de 4-OH permet de s'opposer aux effets hypotenseurs de M3 surtout visibles chez une malade en état de choc hypovolémique et a permis des transfusions nombreuses mais non brutales.

Dans ce cas il faut noter l'hypokaliémie importante.

3 - M. M... 30 ans, 12-V-61,Nord-Africain entrant dans le Service pour plaies multiples par balles.

Malade arrive choqué, avec sueurs, agitations, cyanose, respiration superficielle; 600 ml de sang isogroupe sont passés plus du soluté glucosé à 30 % et 1, 50 g de chlorure de calcium; on note une amélioration, la tension se maintient à 8. On commence l'intervention. L'anesthésie est pratiquée avec une perfusion de soluté glucosé à 15 % plus 20 unités d'insuline plus 0, 25 de diéthazine et 0, 100 de Dolosal, on complète avec du Pentothal très dilué (0, 50 en tout). L'intubation est pratiquée avec 15 mg de d. tubocurarine puis on complète avec de l'oxygène et du protoxyde d'azote. Deux litres sept cent cinquante de sang sont passés sous pression. A l'exploration de l'étage sous diaphragmatique, la tension artérielle qui se maintenait aux environs de 8, s'effondre. Le pouls et la tension sont alors imprenables, la respiration très superficielle, on injecte d'abord 1 g de chlorure de calcium par voie intra-veineuse puis 20 ml de soluté glucosé à 30 % ; on ne note aucun effet sur le pouls et la tension artérielle; à ce moment on injecte 4 g de 4-OH et l'on note un effet assez net : en 3 mn le pouls devient perceptible et la tension artérielle remonte à 7 et se maintiendra pendant le reste de l'intervention à ce chiffre jusqu'à ce qu'il apparaisse de nouveau un choc, mais d'origine hémorragique, pouls très rapide, chute tensionnelle, contrôle par des perfusions sanguines.

Dans ce cas le 4-OH semble avoir eu un effet direct sur la fibre myocardique, vu sa brièveté d'action.

Les cas (4) M. Du... et (5) M. Ba... sont différents : anesthésie chez deux malades en état précaire.

4 - M. Du... 71 ans,insuffisant respiratoire présentant des traumatismes multiples dont un traumatisme thoracique important devait être endormi pour mettre une broche dans une clavicule fracturée. Dans ce cas nous

avons choisi le 4-OH (6 g en perfusion). Le malade était sous perfusion de procaïne; on a complété par 2 mg de Palfium. Tout s'est très bien passé, sans dépression respiratoire, nous avons pu lui faire plusieurs fois des toilettes bronchiques soigneuses. Nous avons noté dans son cas une hypertension stable à l'incision, précédée puis accompagnée d'une bradycardie.

5 - M. Ba... 40 ans. Gangrène pariétale extensive à la suite d'une péritonite appendiculaire avec fistule coecale. Le malade présentait des troubles humoraux graves. La réanimation de ce malade a été difficile et prudente; au cours de cette réanimation, les chirurgiens ont eu à lui faire différentes petites interventions. Une de ces interventions, pansement et mise en place de placenta frais a été pratiquée sous 4-OH, l'anesthésie dans ce cas a été suffisante, mais chez ce malade difficilement équilibré le 4-OH a eu des répercussions métaboliques notables : pendant l'intervention et après l'intervention il a présenté un état d'excitation et de confusion qui n'a cédé qu'à l'injection de 250 ml de lactate de sodium.

CONCLUSION

Nous ne conclurons pas ce chapitre par une récapitulation de tout ce qui a été noté. Les phénomènes observés seront repris plus en détail au chapitre suivant.

Ce que nous pouvons déjà dire, c'est que nous avons souvent été déconcertés; nos anesthésies ont, au début, parfois été mouvementées, sans que toutefois nos malades semblent en souffrir.

Nous n'avons pas insisté sur les suites opératoires de ces malades, dont certains étaient dans un état précaire. Les suites immédiates ont toujours été très bonnes (diurèse abondante, ventilation efficace, pas de sécrétions exagérées); mais dès l'apparition de l'activité vigile, brutale dans la plupart des cas, on note un réveil

des sensations douloureuses facilement calmées d'ailleurs. Les suites plus lointaines n'ont jamais présenté de difficultés particulières.

DISCUSSION

1 - La Narcose

La narcose a été très justement observée par CAMPAN et Coll. (3), nous reprendrons ici sa description :

- l'endormissement n'est pas immédiat, mais il est sûrement amélioré si l'injection est rapide et faite en solution concentrée à la dose réputée efficace.

Le délai d'endormissement clinique est quelque peu variable d'un sujet à l'autre, dans les mêmes conditions d'administration. Il va d'une à dix minutes.

Le patient a le temps de prendre conscience de sa perte de conscience, ce qu'il apprécie ou n'apprécie pas.

A la phase de somnolence, le patient exécute quelquefois une mimique typique sous forme de baillements et de battements des paupières. Nous n'avons jamais observé de balancement pendulaire des globes oculaires qui se fixent assez vite en position médiane.

L'endormissement s'accompagne assez souvent d'activité musculaire, présomnique ou parasomnique. Cette activité musculaire revêt d'ordinaire la forme de

mouvements fibrillaires ou d'allure clonique intéressant n'importe quel groupe musculaire, mais peut-être avec prédilection les fléchisseurs des doigts, les muscles de la face et le masséter.

Elle est quelquefois organisée en mouvements de flexion des doigts, évoquant la préhension, en mouvements rythmés des lèvres entr'ouvertes et de la langue, évoquant la succion (on observe des mouvements assez analogues au cours d'autres endormissements lents et pour les neurophysiologistes au cours de l'endormissement naturel).

L'activité musculaire est épisodique et, pour l'ordinaire, assez brève. Elle est toujours facile à interrompre par l'adjonction d'un agent complémentaire, tel que le Dolosal I.V. ou le Palfium à faibles doses.

CAMPAN pense que ces mouvements fibrillaires peuvent être empêchés par la Pyridoxine (en injection simultanée de 250 mg). Dans une observation nous avons noté qu'ils étaient exacerbés par l'adjonction d'aspartates à la perfusion de 4-OH.

CAMPAN et d'autres utilisateurs décrivent de grandes agitations. Pour notre part, dans plusieurs cas, nous avons noté de véritables crises épileptiformes généralisées avec dans certains cas émission d'urine; pour cette raison G. LABORIT recommande vivement une prémédication comportant des barbituriques. CAHN et LABORIT rapportent qu'au Congrès de Neurophysiologie de ROME on a discuté des crises épileptiques révélées au cours du sommeil physiologique.

Cet endormissement peut être accéléré, confirmé et transformé en narcose par de faibles doses de barbituriques ou d'un analgésique, quand ce n'est pas simplement par le protoxyde d'azote.

Dans tous les cas la conversion du sommeil en narcose est spectaculaire et quasi-instantanée. Le réflexe cornéen diminue d'intensité et de rapidité. L'activité

motrice, quand elle n'avait pas cessé spontanément, disparaît et est remplacée par une relaxation musculaire immédiatement sensible sur le masséter. La bouche s'entr'ouvre et le malade émet parfois un discret stertor.

La durée du sommeil ne nous semble pas être fonction de la dose injectée mais plutôt dépendre d'un certain état métabolique du sujet avant l'intervention; elle varie de 1 h. à 3 h. 1/2; en moyenne de 2 à 3 heures.

Le réflexe cornéen est presque toujours conservé; souvent il demeure vif. Tout au plus est-il parfois aboli par l'administration de protoxyde d'azote.

Le réveil. Dans les conditions de nos essais, le réveil est brutal (surtout lorsque le 4-OH est employé seul ou avec un analgésique), parfois même en cours d'intervention sans que rien ne le laisse prévoir; dans ce cas des réinjections de 4 -OH à des doses diminuées de moitié des doses initiales suffisent à réendormir les sujets et permettent la continuation de l'intervention; dans ces cas les délais d'apparition de la narcose nous paraissent raccourcis. Le réveil a eu lieu 1 h. 30 seulement après le début des réinjections dans un cas. Le réveil se fait avec une reprise instantanée de la sensation douloureuse d'origine opératoire; ces faits sont moins nets lorsqu'on associe des neuroplégiques au 4-OH et aux analgésiques.

De toute façon ce sommeil post-opératoire n'a rien d'inquiétant, il présente toutes les caractéristiques d'un sommeil physiologique accompagné d'une analgésie très suffisante. CAMPAN a essayé d'accélérer le réveil par des injections veineuses d'amino-éthyl-thiauronium (A. E. T.). "vis à vis du sommeil au 4-OH, l'A. E. T. a manifesté, dans tous les cas, un antagonisme non discutable".

Nous devons signaler quelques agitations post-opératoires rappelant les agitations de l'endormissement.

L'électroencéphalogramme donne un tracé de sommeil par aplatissement du rythme alpha et apparition d'ondes lentes, avec possibilité de pointes ondes qui sont à rapprocher de celles observées pendant le sommeil naturel.

2 - Action sur la température

Nous l'avons étudiée lorsque nous avons associé le 4-OH à une hibernation.

A l'encontre des autres utilisateurs nous n'avons pas noté d'accélération de la mise en hibernation si ce n'est dans le temps. En effet l'association du 4-OH à un mélange neuroplégique permet la pose de vessies de glace quasi immédiatement après le début des perfusions; on ne note aucune réaction cardio-vasculaire, en particulier à la mise en place de ces vessies de glace.

3 - Action métabolique

Nous avons fait peu d'études sur ces propriétés, ce que nous pouvons apporter ce sont des résultats de kaliémie, abaissée dans un grand nombre de cas, baisse confirmée souvent par les tracés électrocardiographiques.

Les trois fois où nous avons étudié la consommation d'oxygène des sujets endormis par du 4-OH nous avons observé soit une absence de modification soit une augmentation de cette consommation (de 50 à 78 calories sous 4-OH seul).

4 - Action sur les réflexes

Nous avons parlé plus haut des réflexes cornéens qui sont la plupart du temps présents ainsi que les autres réflexes oculaires.

Les réflexes laryngo-trachéaux ne sont pas toujours bien déprimés chez l'adulte, mais ils ne sont pas

exacerbés comme on peut le voir avec les barbituriques. Nous n'avons observé de modifications notables de ces réflexes que lorsqu'on utilise le 4-OH seul ou en association avec le Palfium.

- avec le 4-OH seul nous avons noté une fois,

- avec le Palfium plus 4-OH nous avons noté 3 fois, des hémispasmes laryngés,

- l'un à l'incision après 4-OH, Palfium, Flaxedil,

- l'un à un essai d'intubation trachéale (hémispasme cédant très bien au Flaxedil),

- l'un chez une malade, nauséeuse, bradycardique, angoissée avant l'intervention; l'hémispasme apparaît à l'incision après 4-OH, Palfium et Flaxedil, ne cède pas à l'adjonction de Palfium et des manoeuvres ventilatoires pratiquées dans ces cas; il ne cède qu'au bout de 12 minutes à l'injection de Flaxedil.

On a noté en outre une fois du hoquet et des sueurs abondantes, une fois des nausées provoquées par la mise en place d'une canule de Guedel, une fois des secousses de toux et une salivation exagérée.

Le bronchospasme semble favorisé dans certaines circonstances. Par exemple, en association avec un cocktail lytique, très sympathoplégique et chez un asthmatique.

DU CAILAR note une hypersécrétion; les autres utilisateurs, avec d'autres prémédications ne notent pas d'hémispasme.

L'intubation semble facile, la glotte est largement ouverte, elle est la plupart du temps suivie de secousses de toux qui peuvent être importantes mais qui cèdent spontanément.

Nous n'avons pas noté de faits semblables lorsque nous utilisons des neuroplégiques avec le 4-OH.

5 - Action myorésolutive

Soulignée par les publications antérieures, l'atonie due au 4-OH porte avant tout et très rapidement sur le masséter, les muscles faciaux et pharyngés.

- On note très tôt une chute de la mâchoire et de la langue importante.

- L'intubation est facile, mais la sonde n'est pas toujours bien tolérée, au début secousses de toux.

Mais cette atonie paraît moins évidente en chirurgie abdominale; nous n'avons pas noté dans ce cas de diminution significative des doses de curarisant utilisé.

Nous avons enregistré les contractions du jambier antérieur, selon une technique propre à HUGUENARD (12).

- Après 6 mg de Brévatonal nous avons obtenu : une paralysie intercostale avec cyanose qui a nécessité l'intubation d'urgence; l'enregistrement montre une paralysie apparaissant 1 minute après l'injection et durant 11 minutes.

- Chez un autre malade endormi préalablement avec du Fluothane nous avons d'abord injecté au malade 0,01 de chlorure de succicurarium puis, après 6g de 4-OH en perfusion, nous avons de nouveau injecté 0,01 de chlorure de succicurarium. Nous notons dans les deux cas une diminution comparable de l'ampleur des contractions.

Nos tracés ne montrent pas de potentialisation, ni de synergie, ni d'antagonisme.

Pour DU CAILAR le 4-OH paraît présenter un effet de renforcement vis à vis de l'activité des curarisants curarimimétiques. Par contre, il possède un effet anticurare vis à vis des curarisants acétylcholinomimétiques dont il réduit en particulier le temps d'apnée.

Nous devons rappeler ici l'expérimentation de CAHN

et Coll. faite avec d-tubocurarine et 4-OH. Lors de la réinjection de 4-OH après une anesthésie comportant 4-OH et curarimimétique on risque une recurarisation.

Action sur la ventilation

La ventilation est modifiée par le 4-OH. La ventilation minute semble inchangée, la fréquence est diminuée, l'amplitude augmentée, la respiration peut être de type périodique, prenant l'allure d'un rythme de Cheyne-Stokes.

La sensibilité des centres au CO_2 est conservée ou légèrement diminuée :

> un sujet ventilant dans le circuit d'un métabolimètre de Durupt, nous arrêtons la turbine et laissons ainsi le CO_2 s'accumuler. L'enregistrement objective l'augmentation d'amplitude provoquée par cette hypercarbie. Le même test est pratiqué sous 4-OH : la réponse ventilatoire est un peu moins importante. Dans les deux cas la remise en marche de la turbine est suivie d'une hypoventilation.

LABORIT explique ces modifications ventilatoires en invoquant une inhibition par le 4-OH des "strech-receptors" pulmonaires à l'origine du réflexe d'Hering Breuer sans modification centrale.

On pourrait expliquer le rythme de Cheyne-Stokes par une sensibilité plus grande des centres à une hypercarbie, dans certaines conditions (ventilation minute insuffisante) ce qui expliquerait ces augmentations d'amplitude suivies ensuite de diminution.

En outre sous 4-OH seul ou avec d'autres drogues, l'insufflation pulmonaire est des plus faciles.

Nous devons signaler une association assez eupnéique: Taractan, Palfium et 4-OH. Chez tous les malades

qui l'ont reçue nous avons été obligés de faire une ventilation minute très importante au R. P. R. pour entretenir l'apnée, car ces malades avaient tendance à reprendre spontanément leur ventilation. En fin d'intervention ils se "décrochent" très facilement de l'appareil en reprenant une ventilation spontanée très suffisante. Nous n'avons pas noté de modifications cardio-vasculaires évoquant une hypoventilation (tachycardie - hypertension) qui nous aurait poussés à augmenter la ventilation et de même nous n'avons pas noté de signes d'hyperventilation (hypotension - bradycardie).

7 - Effets cardio-vasculaires

A - Les modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle peuvent être schématisées à partir de nos observations recueillies lors de l'emploi du 4-OH seul ou accompagné d'analgésie. Mais ces observations devraient être reprises avec des appareils à enregistrements simultanés.

- Après l'injection de 4-OH nous notons dans les cinq minutes à la seringue, et dans les 15 minutes en perfusion, une bradycardie (- 30 %) accompagnée d'une hypotension légère, puis à la première incitation fortement dolorigène, une très légère accélération du pouls et une hypertension importante (+ 150 %, en moyenne + 75 %); dans la suite de l'intervention le pouls reste stable mais bradycardique, la tension artérielle se stabilise à un chiffre légèrement inférieur (17 %) à celui qu'on a observé au cours de la poussée hypertensive. Le plateau d'hypertension va durer en général 2 à 3 heures après l'injection de 4-OH, rarement moins longtemps. Le retour à la tension normale s'effectue progressivement. Pendant l'intervention le pouls reste bien frappé, l'élévation tensionnelle porte, semble-t-il, dans certains cas plus sur la tension systolique que sur la tension diastolique, la différentielle étant ainsi augmentée.

Des phénomènes, des drogues s'opposent aux modifications que nous venons de décrire :

a) Modifications en rapport avec le mode d'administration :

- Sur les 8 hypertensions que nous signalons avec l'association 4-OH Palfium, dans 5 cas le 4-OH a été donné en perfusion; dans ces cas il existe une légère hypertension au tout début de la perfusion, suivie d'hypotension (- 26 %) puis d'hypertension à + 100 %. Dans 3 cas où le 4-OH a été donné à la seringue, on ne retrouve pas d'hypertension initiale et le clocher hypertensif apparaissant à l'incision est moins important, puisqu'il n'est plus que de + 60 %.

- En général on ne note pas de modifications particulières de la fréquence cardiaque ni de la pression artérielle lors des réinjections.

b) Modifications en rapport avec le degré d'analgésie :

- Dans les 2 cas où le 4-OH est employé seul on ne note pas de modifications de la tension artérielle consécutives aux divers actes opératoires.

- Pour les 11 cas où l'on associe une analgésie au 4-OH (Palfium ou anesthésie loco-régionale), 9 fois on note une accélération passagère du pouls à l'incision et en particulier pour :

. deux cas (gastrectomie) l'accélération du pouls à l'incision coïncide avec l'élévation tensionnelle, et dure une vingtaine de minutes puis le pouls se stabilise à une fréquence plus lente.

. dans les deux cas où nous avons fait une loco-régionale, nous avons noté une hypertension stable ainsi qu'une bradycardie.

c) Modifications en fonction des différentes drogues associées :

1 - La prémédication. Nos malades ont été pour la plupart prémédiqués selon les techniques habituelles,

Phénergan-Dolosal intra-musculaire ou Atarax ou méprobamate.

Dans 3 cas nous avons ajouté à la prémédication habituelle une prise buccale d'une dragée à 50 mg de Melleril. Dans 2 de ces cas (4-OH employé seul) nous avons obtenu pour l'un une tension stable avec poussée hypertensive au réveil (3 h. après la prémédication), pour l'autre une hypertension modérée progressive, atteignant son maximum 3 h. après la prémédication. Dans le dernier cas (4-OH plus Palfium pour gastrectomie) on obtient une hypertension progressive accompagnée de tachycardie. L'hypertension se déclenche à l'incision, atteint son acmé en vingt minutes, et se stabilise alors que la tachycardie cesse et qu'apparaît une bradycardie.

2 - Les curares et avant tout le Flaxedil : si ce dernier est injecté tout de suite après 4-OH on ne note pas de modification du pouls. S'il est injecté en cours d'intervention, on constate une accélération du pouls qui, s'il était ralenti, reprend une valeur quasi normale.

3 - Dans les associations avec des neuroplégiques :

- Le 4-OH s'oppose en partie à l'hypotension et à la tachycardie dues à l'association Taractan-Palfium. Réciproquement le Taractan s'oppose en partie à l'hypertension et à la bradycardie dues au 4-OH.

- Dans les associations M3 (Plégicil-Phénergan-Dolosal) - froid - 4-OH, le 4-OH s'oppose à l'hypotension et à la tachycardie dues au mélange, pour certains cas après un temps de latence. Il empêche toute réaction vaso-motrice à la réfrigération commencée précocément. Mais à l'incision on note une tendance hypertensive (dans 2 cas hypertension à + 50 %) qui se stabilise par la suite en plateau.

4 - Nous avons tenté dans une série d'essais disparates de combattre l'hypertension.

Dans 1 cas, 2 ml d'Hydergine ont permis une chute régulière de la tension artérielle.

Dans 2 cas nous avons employé du pentaméthonium, pour l'un avec une dose fractionnée de 90 mg, pour l'autre avec une dose unique de 50 mg. Nous n'avons réussi qu'à obtenir une chute partielle et momentanée de la pression artérielle.

Dans un cas nous avons utilisé l'atropine à la dose d'1/2 mg x 2 en I. V. pour combattre une bradycardie importante qui était même allée jusqu'à la pause cardiaque. Nous avons obtenu un résultat peu important.

5 - La rachi-anesthésie a vu ses effets hypotenseurs combattus deux fois par le 4-OH; 1 fois hypotension suivant la rachianesthésie durant 40 minutes. La bradycardie n'est pas modifiée.

d) Modifications dépendant de la ventilation

- nous avons surventilé certains malades, nous n'avons pas obtenu de modification de l'hypertension ni de la bradycardie.

- nous avons noté avec l'association M3-froid et 4-OH des tachycardies que l'on peut rattacher à une hypoventilation.

. Ces modifications s'accompagnent d'un régime périphérique excellent, d'une diurèse per-opératoire dans certains cas très abondante et dans plusieurs cas de saignement en nappe.

- Les divers anesthésiologistes qui ont étudié cette drogue chez l'homme ont parfois constaté des actions un peu différentes. Mais leurs protocoles anesthésiques sont différents par bien des points, tant par la prémédication que par les drogues associées et en particulier, pour certains, par une neuroplégie plus poussée. Ils sont tous pourtant d'accord pour reconnaître une action

bradycardisante au produit; l'action hypertensive est plus discutée, mais de toute façon tous constatent que l'action des ganglioplégiques est moins efficace sous 4-OH et que le 4-OH associé à des neuroplégiques ne donne pas d'hypotension.

e) Conclusions clinique et électrocardiographique

Nous apporterons ici les conclusions du cardiologue du Service J.M. MELON, que nous remercions bien vivement pour l'aide qu'il nous a apportée :

"D'une façon générale dans 47,4 % (sur 23 cas) on a noté une évolution nette du tracé électrique vers une bradycardie sinusale allant dans 2 cas (8, 6 %), dont un enregistré, jusqu'à la pause cardiaque et une évolution du tracé, dans 47,4 % des cas, vers une hypokaliémie, vérifiée par des examens sanguins, se situant d'après la table de Metzger et Blum autour de 3 mEq.

"Dans 2 cas, 8,6 %, sont apparues des modifications du segment ST, de T qui doivent être nettement séparées de l'hypokaliémie, l'un des opérés (4-OH avec rachi) déjà porteur d'une insuffisance coronaire, a présenté au cours de l'intervention un courant d'ischémie-lésion sous-endocardique apical qui persistait encore 24 h. après l'intervention; l'autre (M3 + 4-OH + froid) a présenté en cours d'intervention une pause cardiaque; en fin d'intervention il existait une discrète surcharge ventriculaire gauche.

"Il est difficile d'attribuer au 4-OH la responsabilité de ces altérations; elles n'ont été trouvées que dans 8, 6 % des cas, et dans un cas on peut expliquer ces modifications par des difficultés ventilatoires et une surcharge liquidienne, dans l'autre cas il est certain que l'insuffisance coronaire préexistante a favorisé l'apparition de ce courant d'ischémie-lésion.

"Il n'en reste pas moins que le 4-OH ne semble, avoir empêché aucune de ces altérations."

Les premiers utilisateurs LABORIT et Coll. (19) concluent : "les E.C.G. ne montrent aucune perturbation des complexes, si ce n'est parfois un léger aplatissement de l'onde T que nous mettons sous la dépendance de l'élévation du rapport $\frac{Ki}{Ke}$ dans la fibre myocardique".

Depuis ils ne signalent aucune modification mais ils emploient systématiquement l'injection d'un sel de potassium en cours d'intervention. Pour DU CAILAR et HERAIL, les perturbations constatées portent essentiellement sur l'onde P, (aplatie et élargie, accompagnée d'un décalage PQ - il y a souvent un allongement de l'espace P.R.) puis sur l'onde T (d'amplitude très augmentée, symétrique, avec une base élargie et un sommet arrondi), sur l'espace ST (élargi, avec une forme caractéristique en cuvette et un décalage positif par rapport à PQ; ils notent en outre une bradycardie, des troubles du rythme, plus rares, du type arythmie extra-systolique avec prédominance des extra-systoles de type ventriculaire; dans 5 cas sont apparues des fibrillations auriculaires, dont 2 au cours de commissurotomies mitrales; dans les 3 autres cas, qui ne relevaient pas de la chirurgie cardiaque, 2 fois ces fibrillations ont cédé spontanément, 1 fois l'arythmie complète n'a cédé qu'après perfusion de 3 g de ClK. Les auteurs discutent leurs résultats et retiennent 2 explications, E.C.G. dits "d'hypokaliémie" ou E.C.G. dits "d'hypervagotonie". Mais pour certains, LARCAN en particulier, ces E.C.G. dits d'hypervagotonie pourraient être des E.C.C. d'hyperpolarisation.

B - Au terme de cette étude cardiologique quelles sont les hypothèses que nous pouvons proposer pour expliquer ces phénomènes ?

a) Hypotension et bradycardie du début

L'hypotension est en rapport, pour certains auteurs, avec la technique d'injection. Mais nous l'avons obtenue, aussi, lorsque nous avons utilisé le 4-OH en perfusion. On pourrait envisager chez l'homme, comme LABORIT l'a envisagé chez l'animal une modification

des gradients ioniques allant dans le sens d'une rentrée cellulaire de K+. Ces manifestations peuvent passer pour vagales; en effet l'action de l'acétylcholine sur la fibre cardiaque peut être envisagée comme une augmentation de la perméabilité membranaire (WEIDMANN cité par LABORIT 27). Il faut rappeler le travail de Lebars, qui reconnaît une action vaso-dilatatrice au 4-OH.

S'opposent à la bradycardie, l'atropine, (pour certains en prémédication, mais surtout injectée par voie veineuse) et le Flaxedil; or ces deux drogues sont anticholinergiques.

b) L'Hypertension

1) Est-elle d'origine périphérique ?

- on note une augmentation de la résistance périphérique chez l'homme (toutefois la pression diastolique augmente moins que la pression systolique), et chez l'animal (7). Mais elle va avec un bon remplissage vasculaire, une diurèse conservée, un saignement en nappe aussi bien dans le territoire musculaire que dans le territoire splanchnique.

- elle est déclenchée par un stimulus important. Elle paraît d'autant plus élevée qu'au départ le malade était plus anxieux.

- elle est combattue par des drogues à action essentiellement périphérique, Hydergine surtout, pentaméthonium à haute dose et plus difficilement.

- On peut donc envisager une action de type adrénalinique d'origine périphérique ou d'origine réticulaire (En effet après prémédication par une drogue "réticuloplégique" l'hypertension est plus lente à apparaître); cette action est facilitée par l'état des fibres vasculaires qui sont en "surpolarisation". Mais le 4-OH serait donc la première drogue à donner une vaso-constriction et une bradycardie (LEBARS signale en outre que l'injection d'adrénaline, chez le chien détermine une bradycardie réflexe, alors que la même dose, avant 4-OH, était

simplement hypertensive). Dans certains cas lorsque le stimulus est très important cette hypertension initiale s'accompagne de tachycardie.

2) Est-elle d'origine cardiaque ?

Dans 47 % des cas nous obtenons des tracés dits d'hypokaliémie (vérifiés dans certains cas par dosage), cette hypokaliémie, vu les propriétés du 4-OH d'autre part, est due à une rentrée cellulaire de K+, et dans une certaine mesure favorise la contraction myocardique. D'autre part le 4-OH pourrait dans certaines conditions être un aliment cardiaque.

Nous pouvons donc envisager une action "tonicardiaque". Mais nous devons rappeler les incidents dus à l'hyperpolarisation et aussi à la modification du gradient ionique, incidents qui peuvent aller jusqu'à des troubles fibrillatoires. C'est pourquoi les premiers utilisateurs du produit ont préconisé l'emploi concomitant de sels de potassium.

3) Est-elle due à une inhibition des baro-récepteurs?

Il ne semble pas que cela suffise à expliquer non seulement l'hypertension mais aussi la durée de cette hypertension.

On peut reprendre l'hypothèse séduisante déjà proposée pour l'animal d'une inhibition du sinus carotidien assimilé à un "strech-receptor". En effet le 4-OH a été donné à des malades au lit pour faciliter leur endormissement (non publié), l'hypertension en plateau et la bradycardie ont été retrouvées mais à un moindre degré (+ 35 % environ pour l'hypertension). Lorsqu'on hyperventile d'une façon importante un malade sous 4-OH, on n'obtient pas de modification du pouls et de la tension artérielle, on pourrait alors envisager une inhibition des "thorax receptors" situés dans le système circulatoire pulmonaire.

Cette hypertension pourrait donc être due en partie à une inhibition du sinus carotidien, en partie à une action tonicardiaque, en partie à une action adrénalinique. Cette poussée hypertensive due à l'adrénaline est partiellement contre-balancée, car on note une chute légère de cette hypertension (- 15 %), puis elle reste en plateau.

C - La bradycardie semble plus difficile à expliquer, même si elle est combattue par des drogues anticholinergiques. Elle peut être due à une action tonicardiaque; il peut s'agir d'une inhibition des baro-récepteurs siégeant dans l'oreillette droite et à l'origine du réflexe de Bainbridge. Elle peut être combattue par une poussée adrénalinique importante.

De toute façon l'inhibition du réflexe de Bainbridge, si elle peut donner une bradycardie, permet aussi aux cavités cardiaques de se dilater sans réagir, ce qui pourrait être à l'origine des modifications de l'onde P décrites par DU CAILAR, que nous avons observées rarement.

Enfin selon nos observations sur les choqués, le 4-OH aide au déchoquage, permet un remplissage vasculaire exact et non brutal.

8 - Le 4-OH est-il un analgésique ?

Il faut reconnaître que nous avons pu pratiquer des interventions banales mais douloureuses sous 4-OH et protoxyde d'azote et que l'anesthésie a été de qualité variable mais la plupart du temps suffisante.

De même un des utilisateurs du produit (non publié) a injecté du 4-OH à des cancéreux algiques; les malades en s'endormant ne semblaient pas souffrir, et se réveillaient brutalement avec leur douleur intacte.

Si en chirurgie courante le malade "souffrait", on devrait observer des réactions neuro-végétatives (modifications du pouls, sudation) et motrices, ce qui n'est généralement pas le cas.

Nous ne pouvons pas conclure, mais la potentialisation du protoxyde d'azote par le 4-OH ne paraît pas suffisante pour expliquer cette analgésie.

Ainsi dans deux cas nous avons associé du Flaxedil à des doses de 6 g de 4-OH à la seringue, et dans les autres cas nous avons atteint des doses de 10 g et de 11,5 g de 4-OH sans signes de souffrance nets.

On pourrait peut-être envisager de reprendre ces études en augmentant les doses de 4-OH qui, comparées à celles utilisées chez l'animal, sont infimes.

9 - Le 4-OH et le système neuro-végétatif

Nous avons décrit précédemment une série d'incidents - que l'on met habituellement sur le compte d'une excitation vagale - Est-ce à dire que le 4-OH possède des propriétés parasympathomimétiques comme le Penthotal par exemple ?

Il ne semble pas. Il serait plus logique de supposer que les modifications métaboliques que l'on reconnaît au 4-OH, peuvent chez des sujets prédisposés faciliter l'action du parasympathique.

En effet :

- nous avons obtenu un bronchospasme serré chez un asthmatique, qui n'avait pas été l'objet de précautions particulières.

- c'est chez une malade qu'on décrit habituellement comme "vagale" que nous avons obtenu un hémispasme laryngé ne cédant pas spontanément.

- Dans un cas nous avons obtenu une pause cardiaque per-opératoire, mais c'était lors de la manipulation des vagues.

De plus la plupart des accidents vagaux que nous avons constatés l'ont été en association avec le Palfium qui pour certains aurait des propriétés parasympathicotoniques.

Nous rapprocherons de ce que nous venons de décrire les expériences de LEBARS chez le chien qui parle de "facilitation" lorsqu'on excite le pneumogastrique sous 4-OH.

On pourrait conclure que dans certaines conditions sous 4-OH, l'action du vague paraît "facilitée" ou, au moins, respectée.

10 - Techniques d'utilisation

Le 4-OH peut être donné en perfusion dans un soluté glucosé ou à la seringue. Actuellement tous les utilisateurs préfèrent l'injection directe intra-veineuse.

Les doses sont assez fixes d'un utilisateur à l'autre entre 4 et 6 g chez l'adulte moyen parfois moins chez le vieillard.

Ils proposent une dose de 50 mg/kg. Nous avons atteint des doses plus importantes sans incident notable et sans prolongement de la narcose, les réinjections devant atteindre la moitié de la dose initiale.

On utilisera de préférence le 4-OH après une prémédication associant un "réticuloplégique" de préférence et un anticholinergique . Pour certains, il n'est pas sûr que la dose administrée suffise à empêcher les phénomènes vagaux chez un malade prédisposé. On pourra de plus ajouter un barbiturique pour prévenir les éventuels phénomènes épileptoïdes.

Le 4-OH peut être utilisé seul ou de préférence avec d'autres drogues : l'originalité de son métabolisme, sa toxicité infime, autorisent en effet son association pratiquement à tous les produits existants :

- anesthésiques volatils (N^2O, Fluothane)

- anesthésiques barbituriques : son mélange au Penthotal, par exemple est possible ("Pengamma" de G. LABORIT).

- analgésiques, Palfium par exemple en se souvenant toutefois qu'aux morphinomimétiques sont accordées classiquement des propriétés cholinergiques (manifestées parfois par un bronchospasme) qui pourraient être exacerbées par l'association au 4-OH, lui aussi cliniquement doué d'effets vagaux ou du moins semblant respecter le tonus vagal.

- neuroplégiques, comme narcotique mais surtout comme hypertenseur pour lutter contre l'hypotension due à ces drogues.

Actuellement nous préférons les deux associations suivantes :

- Taractan + Palfium + 4 OH

- ou mélange M3 et 4-OH.

Dans tous ces cas on a intérêt à ajouter un sel de potassium, mais nous ne l'avons pas fait systématiquement car nous voulions avoir une étude la plus complète possible sans antidote.

11 - Indications et contre-indications

La plupart des actes chirurgicaux peuvent être pratiqués sous 4-OH seul ou en association avec d'autres drogues.

La durée de la narcose, ne posera de véritables problèmes que chez le malade sécrétant et le vieillard; chez tous les autres opérés à part certains incidents que l'on peut éviter par une prémédication barbiturique, elle ne présente aucun caractère de gravité. Certaine chirurgie infantile, l'hibernation artificielle,

l'adaptation à un appareil de ventilation artificielle, certains examens comme l'artériographie constituent sous réserve des précautions nécessaires, les indications les plus fréquentes du 4-OH, de l'avis des différents utilisateurs.

Il faut aussi souligner l'absence de toxicité de ce produit vis à vis du foie, des reins, du système nerveux.

Nous pouvons toutefois poser quelques contre-indications.

- Les épileptiques non traités chez lesquels le 4-OH peut déclencher une crise.

- Les malades présentant des troubles du rythme cardiaque, une insuffisance coronaire, car les propriétés métaboliques du 4-OH, dans ces cas, peuvent dépasser leurs buts.

- de grandes précautions doivent être prises lorsqu'on emploie ce produit chez des malades qui présentent des signes de prédominance vagale ou chez les asthmatiques.

L'utilisation concomitante d'autres procédés de "repolarisation" (glucose, insuline, neuroplégie, hypothermie) constitue une contre-indication relative ou au moins une incitation à la prudence.

L'utilisation de ce produit dans les mois à venir devrait permettre de définir, avec plus de précision, les indications et les contre-indications.

L'intérêt de l'emploi du 4-OH adjuvant dans le traitement du choc (hypovolémique ou traumatique) demande notamment à être confirmé.

Les indications para-chirurgicales des propriétés anabolisantes du 4-OH demandent aussi à être précisées.

Ce qui est sûr, pour le moment, c'est que l'absence de contre-indication ne constitue pas obligatoirement une indication.

CONCLUSION

Nous avons présenté dans ce travail, un produit nouveau, le 4-hydroxybutyrate de sodium - (4-OH) -, qui provoque un sommeil d'apparence assez physiologique accompagné de manifestations diverses, que l'on explique encore mal et dont pour certaines on ne sait pas si elles sont nocives ou non, sans que toutefois il y ait eu de décès à mettre au compte de ce produit.

La toxicité aiguë du 4-OH est très basse. La D. L. 50 chez la souris par voie intra-péritonéale est de 1, 94 g/kg alors que la dose utile préconisée chez l'adulte est de l'ordre de 0, 05 g/kg. Les doses toxiques sont encore augmentées si l'on ventile l'animal artificiellement et si l'on prévient l'hypokaliémie.

Malgré son pH très élevé, 9, le 4-OH ne donne pas de sclérose veineuse et injecté en dehors de la veine il ne provoque aucune manifestation particulière.

Chez l'homme à la dose de 0, 05 g/Kg par voie intraveineuse le 4-OH assure une narcose qui s'installe après un temps de latence d'environ dix minutes. Ce temps de latence peut être réduit chez le sujet fatigué.

L'endormissement s'accompagne parfois de clonies,

voire dans certains cas de crises épileptiformes. Ces phénomènes peuvent être prévenus par une prémédication barbiturique.

La narcose est de qualité variable, en général bonne, d'une durée inégale suivant l'état du sujet mais en moyenne de 2 à 3 heures avec la posologie citée.

Elle s'accompagne d'une analgésie discutable tout au moins aux doses proposées.

Le réveil est en général explosif.

On note une hypotonie musculaire qui n'est pas suffisante pour la chirurgie abdominale.

Le 4-OH provoque des modifications métaboliques originales :

- c'est le plus puissant hypokaliémisant connu (avec hyperkalicytie),
- la consommation d'oxygène reste normale voire augmentée,
- l'action sur le métabolisme des protides est à l'étude.

LABORIT le classe dans les oxydants du T. P. N. H. ; il favoriserait donc "l'enclenchement du cycle des pentoses".

Sur le système respiratoire, il a une action importante.

- il ne provoque pas de diminution de la ventilation minute mais une augmentation de l'amplitude ventilatoire avec une réduction de la fréquence, par inhibition du réflexe d'Hering et Breuer.

- il respecte la sensibilité des centres au CO^2 et parfois on note une respiration de type périodique.

Son action sur l'appareil cardio-vasculaire est discutée.

Il est généralement bradycardisant, parfois hypertenseur, probablement par élévation de la résistance périphérique, par augmentation du débit cardiaque et par inhibition du sinus carotidien.

Les tracés électrocardiographiques sont, dans 47 % des cas, des tracés d'hypokaliémie facilement corrigibles mais qui doivent rendre attentif.

Le 4-OH peut provoquer des manifestations "de type vagal" mais surtout, semble-t-il, chez les sujets prédisposés (dans deux cas nous avons observé une pause cardiaque).

Il n'est utilisable seul aux doses actuelles que dans des indications limitées (angiographies par exemple). On doit lui associer des drogues analgésiques, curarisantes, neuroplégiques. Toutefois les effets cholinergiques des morphinomimétiques, les effets hypokaliémisants des neuroplégiques (a fortiori en hypothermie), qui peuvent être favorisés par le 4-OH doivent inciter à la prudence (atropiniques, sels de K). Il existe probablement une potentialisation du 4-OH vis à vis des autres anesthésiques et parfois vis à vis des analgésiques.

La pharmacodynamie originale de ce narcotique a déjà donné lieu à de multiples hypothèses, très séduisantes, dont certaines sont en partie confirmées, mais il nous semble encore trop tôt pour tirer des conclusions certaines.

De toute façon sa toxicité très faible, ses effets irritants nuls, la réversibilité lente mais parfaite de son action narcotique, son association possible à toutes les méthodes anesthésiques existantes, l'originalité de son mode d'action, le fait qu'aucun accident mortel n'a été signalé jusqu'alors, justifient amplement la poursuite des essais cliniques dans le cadre hospitalier, par des praticiens avertis.

Ses effets secondaires déroutants (manifestations épileptoïdes, bradycardie, hypertension, respiration

périodique) encore mal expliqués limitent toutefois son utilisation courante.

Cette restriction n'est peut-être que provisoire car des modalités d'emploi de mieux en mieux réglées sont susceptibles de prévenir les effets indésirables.

CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE CHIRURGICALE DE VAUGIRARD

Département d'Anesthésiologie

INTERVENTION fermeture d'anus NOM : S. Age : Sexe : ♂ Salle : N° Date : 23-9

Pré-médication P. D. im. Position : Chirurgiens : Agents anesthésiques : Anesthésiste :

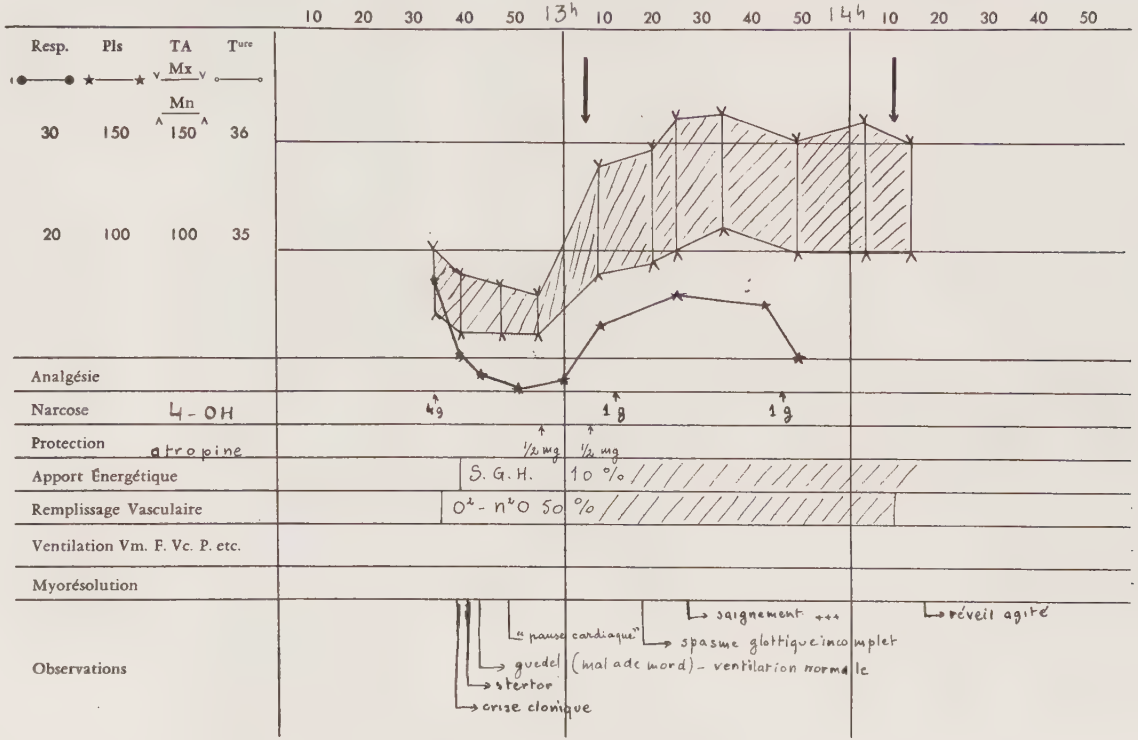


Fig. 1 : M.S. début des essais, 4 OH + N^2O sans aucun autre complément;

Observation rassemblant les effets secondaires indésirables; clonies de l'induction (en l'absence de prémédications barbitudiques). bradycardie allant jusqu'à la pause cardiaque (Cf.fig.2). hypertension à la pose des champs. Petit spasme laryngé à l'incision.

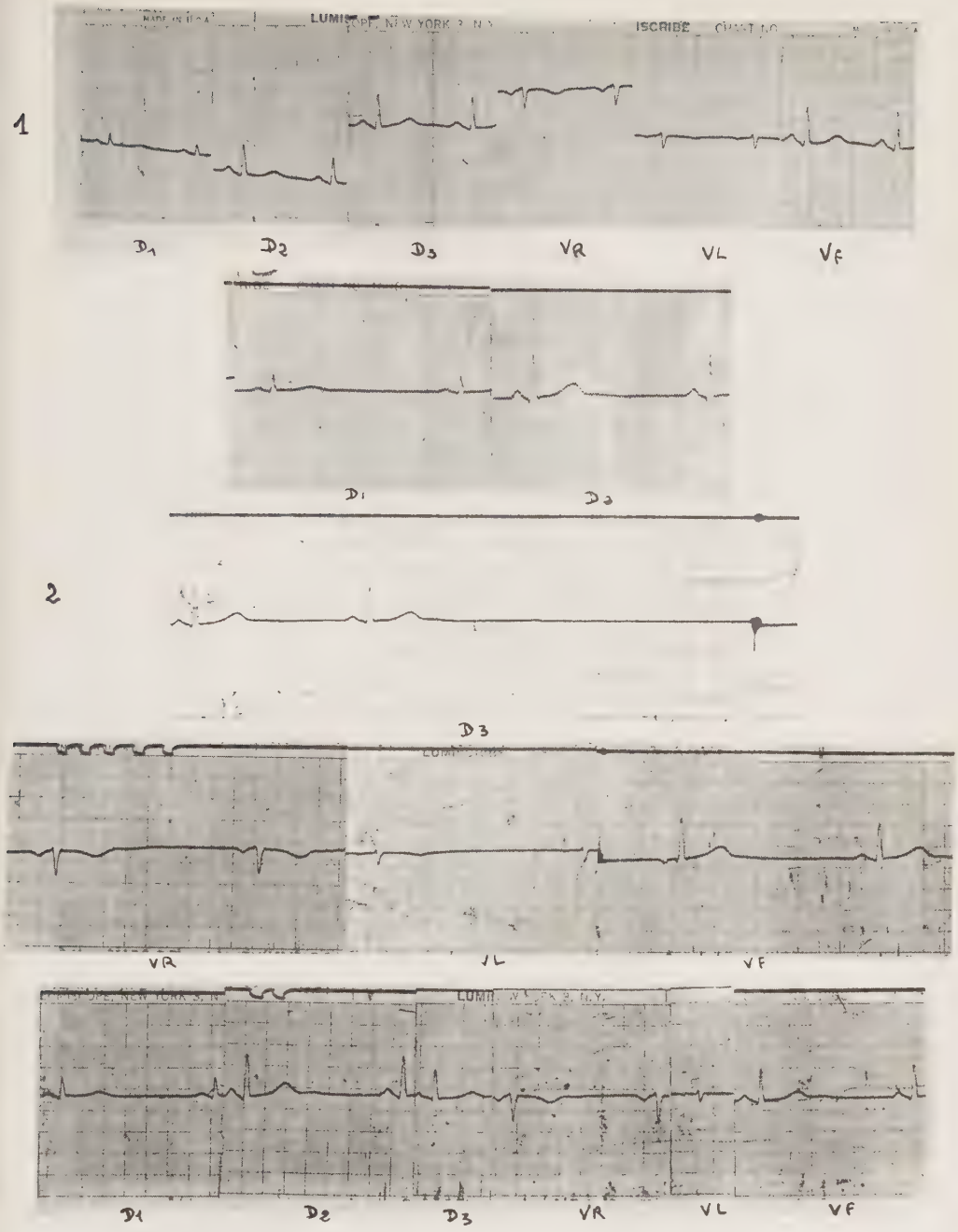


Fig 2 -

1 - 12 h 35 avant 4 OH

2 - 12 h 52 (14 mn après l'injection de 4 OH)
Bradycardie conduisant à des pauses cardiaques
Reprise suivie d'un rythme sinusal lent sur lequel interfèrent des extrasystoles auriculaires.
Après 12 h 59 amélioration du rythme après 1/2 mg d'atropine
Après 13 h 51 : bradycardie sinusale

3 - 14 h 20 - fin de l'intervention.

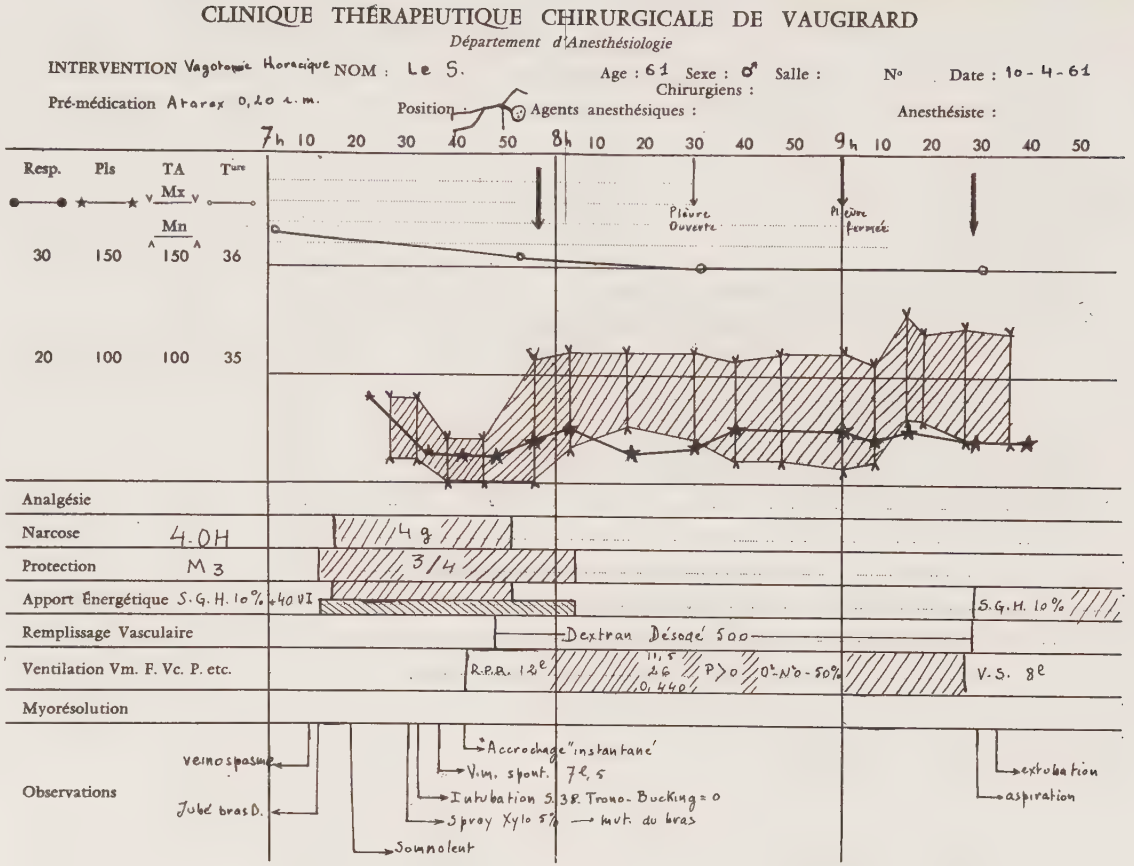


Fig. 3 : M. le S. Association de 4 OH (4 g donné en perfusion) à une neuroplégie mélange M_3.

On notera la stabilité du pouls, la stabilité tensionnelle après la petite chute tensionnelle du début.

Fig. 4 - Respiration périodique enregistrée
après injection I.V. de 4 OH seul.

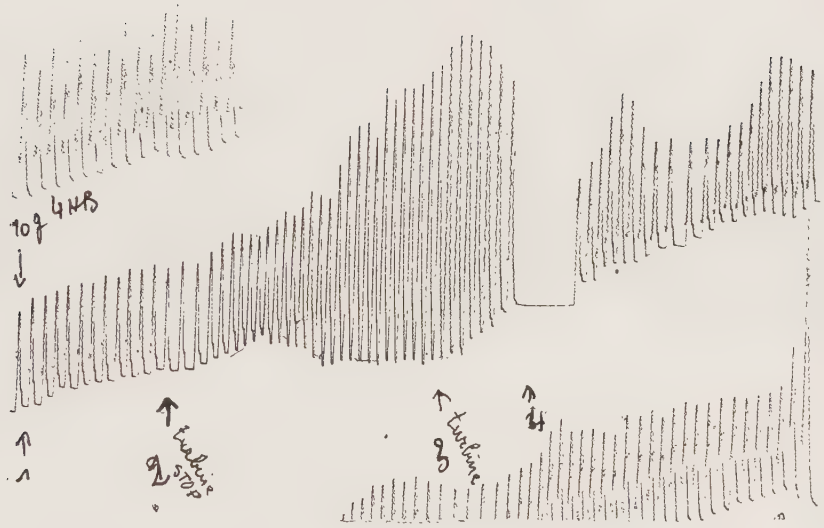


Fig. 5 - Enregistrement respiratoire (appareil de Durupt)

en 1 : fin de perfusion de 4 OH (10 g)
en 2 : arrêt de la turbine (accumulation de CO_2)
bonne réponse ventilatoire (augmentation de la fréquence et de l'amplitude)
en 3 : remise en route de la turbine
en 4 : apnée par acapnie

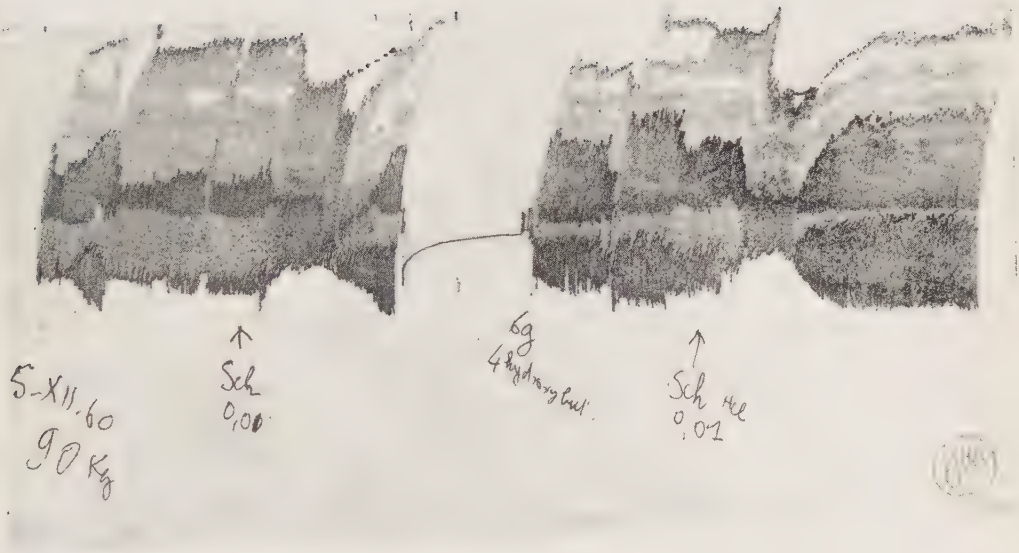


Fig. 6 - Enregistrement des contractions des muscles de la loge antéro-externe de la jambe, chez un homme de 90 kg, sous halothane (cathode piquée au contact du S.P.E.)
en 1 : injection témoin de succicurarium 0,01
en 2 : 4 OH IV 6 g.
en 3 : injection de succiccicurarium 0, 01

La réduction de l'amplitude des contractions n'est qu'à peine augmentée.

(Neurostimulateur ST II A - transmission pneumatique - Kymographe Braun - une minute = 6 mm).

Vu, le Président de Thèse
Professeur Jean BAUMANN

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

A - ARTICLES SPECIALISES

1 - BLUMENFELD M. 1961 - Sodium gamma-hydroxybutyric acid : a new anesthesic adjuvant. (non publié).

2 - BRUE F., BARON C. et LABORIT H. 1961 - Etude expérimentale de l'infiltration sinu-carotidienne dans le choc hémorragique chez le lapin. "Agressologie", II, 3, pp. 237-242.

3 - Idem 1961 - Etude des effets tensionnels immédiats du 4-hydroxybutyrate de sodium chez le lapin et leur modification par l'hydroquinone. "Agressologie", II, 6, pp. 627-630.

4 - Idem 1961 - Etude des effets tensionnels du 4-hydroxybutyrate de sodium et de l'hydroquinone chez le lapin, après section des deux pneumogastriques et après infiltration bilatérale à la novocaïne des régions sinu-carotidiennes. "Agressologie", II, 6, pp. 631-634.

5 - Idem 1961 - A propos de l'action du 4-hydroxybutyrate de sodium sur le P.A. chez le lapin. Hypothèse d'une inhibition des baro-récepteurs vasculaires. "Agressologie", II, 6, pp. 635-640.

6 - CAMPAN L. et ESPAGNO M.T. Toulouse 1961. Essais du 4-hydroxybutyrate de Na en narcoanalgésie. "Agressologie, II, 3, pp. 283-293.

7 - CAHN J., ALANO J., BAMBERGER I., GEORGES G., HAUSER F., HELBECQUE C., HEROLD M. et KABACOFF O. 1960 - Etudes pharmacologiques préliminaire comparée du 4-hydroxybutyrate de sodium et des formes D et L de la α - hydroxy - β, β - diméthyl - - butyrolactone. "Agressologie", I, 6, pp. 605-626.

8 - ELLIOTT K.A.C. et JASPER H.H. 1959. Gamma-amino-butyric acid. "Physiological Reviews", 39, II, pp. 383-406.

9 - GERARD J. et WEBER B. 1961 - Action du glucose sur le sommeil et la cétonurie provoqués par le 4-hydroxybutyrate de sodium chez le rat en jeûne. "Agressologie" II, 6 pp. 611-614.

10 - HERAIL J. 1961 - Le 4-hydroxybutyrate de sodium en anesthésiologie. A propos de 75 observations cliniques. Thèse, Montpellier, 1961.

11 - HEROLD M., KABACOFF O. et CAHN J. 1961 - Recherches sur la prolongation du temps de fonction du coeur par le 4-hydroxybutyrate de sodium chez la souris curarisée. "Agressologie", II, 5, pp. 551-554.

12 - HUGUENARD P. et DAVID M. 1960 - Le diiodométhylate d'α - phényl - α - tertio-amino-acétate de β tertio-amino-éthoxy-éthyle (L.D. 2480), curarimimétique fugace. Essais cliniques. "Agressologie", I, I, pp. 100-112.

13 - JOUANY J. M. 1960 - L'acide gamma-amino-butyrique. "Agressologie", I, 2, pp. 173-180.

14 - JOUANY J. M., GERARD J., BROUSSOLLE B., REYNIER M., ORSETTI A., VERMUTH C. et BARON C. 1960 - Pharmacologie comparée des sels de l'acide butyrique et de l'acide 4-hydroxybutyrique. "Agressologie", I, 4, pp. 417-430.

15 - JOUANY J. M., GERARD J., WEBER B. et LABORIT H. 1961 - Interférences de certains agents pharmacologiques sur l'établissement et les caractères du sommeil provoqué par l'acide 4-hydroxybutyrique. "Agressologie", II, I, pp. 45-50.

16 - LABORIT G., KIND A. et CARLOS DE LEON REGIL; 1961 - 220 cas d'anesthésie en neuro-chirurgie avec le 4-hydroxybutyrate de sodium. "La Presse Médicale", 69, N° 27, pp. 1216-1217.

17 - LABORIT G. et KIND A. 1961 - Une utilisation particulière du 4-hydroxybutyrate de Na. "Agressologie", II, 5, pp. 543-550.

18 - LABORIT H., JOUANY J. M., GERARD J. et FABIANI F. 1960 - Généralités concernant l'étude expérimentale de l'emploi clinique du γ - hydroxybutyrate de Na. "Agressologie" I, 4, pp. 397-406.

19 - LABORIT H., BUCHARD F., LABORIT G., KIND A. et WEBER B. 1960 - Emploi du 4-hydroxybutyrate de Na en anesthésie et en réanimation. "Agressologie, I, 5, pp. 549-560.

20 - LABORIT H. 1961 - Mécanismes d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement et des agents pharmacologiques. "Agressologie" II, 5, pp. 439-460.

21 - LABORIT H., GERARD J. et WEBER B. 1961 -
Action de l'hydroquinone sur la cétonurie provoquée par le jeûne et le 4-hydroxybutyrate de sodium. "Agressologie", II, 6, pp. 615-618.

22 - LABORIT H., BERTHOU J. et BRUE F. 1961 -
Etudes expérimentales sur l'hypothermie profonde. Hypothermie profonde avec conservation de la vigilance. "Agressologie" II, 6, pp. 653-664.

23 - NIEL E. 1960 -
Afferent impulse activity in cardio-vascular receptor fibers. "Physiological Reviews", 40, II, suppl. 4.

24 - WEBER B. 1961 -
Effets d'épargne protidique du 4-hydroxybutyrate de sodium. "Agressologie", II, 5, pp. 533-542.

B - OUVRAGES GENERAUX DE REFERENCE

25 - BAUMANN J., KERN E. et LASSNER J. -
Anesthésie-Réanimation.
"Encyclopédie médico-chirurgicale", 1958 sqq, in 4°.

26 - DUBOUCHET N. et LE BRIGAND J. -
Anesthésie-Réanimation. Flammarion 1958 sqq, 2 vol. gd in 8°/- 984-XVIII et 921 - XXIII pp.

27 - LABORIT H. -
Physiologie humaine cellulaire et organique. Masson 1961 - gd in 8° de 585 pp.

28 - ROBERTS E. -
Inhibition in the nervous system and γ- aminobutyric acid. Pergamon Press 1960.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	1
Pharmacologie	3
- Généralités	3
- Le G. A. B. A.	3
- Le 4-hydroxybutyrate de sodium	6
- Etude pharmacologique	7
- Toxicité du 4-OH	
- Activité du 4-OH sur le système nerveux central	
- Action sur la température	
- Action métabolique	
- Action sur la respiration	
- Action neuro-musculaire	
- Action cardio-vasculaire	
- Conclusion	
Essais cliniques	23
- Généralités	23
- 4-OH employé sans analgésie	25
- Généralités	
1 - La narcose	
2 - Appareil ventilatoire	
3 - Réflexes	

4 - Appareil cardio-vasculaire
5 - Myorésolution
- 4-OH et Palfium 29
- Généralités
1 - La narcose
2 - Appareil ventilatoire
3 - Réflexes
4 - Action cardio-vasculaire
5 - Myorésolution
6 - Sur deux cas
- 4-OH et rachianesthésie 37
- 4-OH et Taractan-Palfium 39
- Généralités
1 - Appareil cardio-vasculaire
2 - Appareil ventilatoire
- 4-OH, neuroplégie et froid 43
- Généralités
- Appareil cardio-vasculaire
- Appareil ventilatoire
- Réfrigération
- 4-OH et divers 48
- Le 4-OH en réanimation 49

Discussion 55

1 - La narcose 55
2 - Action sur la température 58
3 - Action métabolique 58
4 - Action sur les réflexes 58
5 - Action myorésolutive 60
6 - Action sur la ventilation 61
7 - Effets cardio-vasculaire 62

A) a - modifications avec le mode d'administration
b - modifications en rapport avec le degré d'analgésie
c - modifications en fonction des drogues associées :
1 - La prémédication
2 - Les curares
3 - Les neuroplégiques
4 - Divers
5 - La rachianesthésie

B) a - hypotension et bradycardie
du début
b - l'hypertension
1 - Est-elle d'origine périphérique ?
2 - Est-elle d'origine cardiaque ?
3 - Est-elle due à une inhibition
des baro-récepteurs ?
c - la bradycardie.

8 - Le 4-OH est-il un analgésique ? 70
9 - Le 4-OH et les système nerveux végétatif 71
10 - Techniques d'utilisation 72
11 - Indications et contre-indications 73

Conclusions 75

Enregistrements

Bibliographie

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-Ve
Telephone : ODÉon 58-90